

Zur Synthese des Naturstoffs Oxocyclostylidol aus dem  
Meeresschwamm *Stylissa caribica*

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig  
zur Erlangung des Grades  
eines Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)  
genehmigte  
D i s s e r t a t i o n

von Tim Carlo Allmann  
aus Gifhorn

1. Referent: Professor Dr. Thomas Lindel  
2. Referent: Professor Dr. Stefan Schulz  
eingereicht am: 14.11.2016  
mündliche Prüfung (Disputation) am: 03.02.2017

Druckjahr 2017

## **Vorveröffentlichungen der Dissertation**

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht.

## **Publikationen**

T. C. Allmann, R.-P. Moldovan, P. G. Jones, T. Lindel, "Synthesis of Hydroxypyrrolone Carboxamides Employing Selectfluor", *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 111-115.

## **Tagungsbeiträge**

T. C. Allmann, T. Lindel, "*Selectfluor-induced oxidation of pyrrole-2-carboxamides to hydroxypyrrolones*", JCF-Frühjahrssymposium Jena, 26.-29.03.2014 (Poster).

T. C. Allmann, T. Lindel, "*Selectfluor-induced oxidation of pyrrole-2-carboxamides to hydroxypyrrolones*", 5. Braunschweiger Doktorandentagung, 15.04.2014 (Poster).

T. C. Allmann, T. Lindel, "*Das Oxocyclostylidol - Problem*", Tag der Chemie, TU Braunschweig, 16.06.2014 (Vortrag).

T. C. Allmann, T. Lindel "*The oxocyclostylidol problem*", 3. MINAS Symposium Burg Warberg, 19.-20.06.2014 (Vortrag).

T. C. Allmann, T. Lindel, "*Oxocyclostylidol - synthetic strategies and computational structure elucidation*", JCF-Frühjahrssymposium Münster, 25.-28.3.2015 (Poster).

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. Thomas Lindel für die Unterstützung und Förderung während meiner Promotion bedanken. Für die spannende Themenstellung, die Möglichkeit zum relativ eigenständigen Forschen und die hilfreichen Diskussionen.

Für die Übernahme des Korreferats möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Stefan Schulz bedanken. Prof. Dr. Uwe Schröder danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Den aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Alex Frichert, Anne Klewe, Tina Bohlmann, Jan-Hendrik Lang, Jan-Niklas Schäckermann, Marco Monecke, Mario Kock, Steffen Mende, Nicola Matthieu Mann, Nils Kanitz, Kristina Melnik, Philipp Schmidt und Rurik Doherr für die ereignisreiche Zeit und gute Zusammenarbeit.

Besonderer Dank richtet sich an die ehemaligen Mitglieder des Arbeitskreises. Dr. Benjamin Troegel und Dr. Rareş-Petru Moldovan für die thematische Vorarbeit. Den Kollegen aus Labor 243/244, Dr. Johannes Wefer, Dr. Björn Raimer und Dr. Nils Marsch. Weiterhin danken möchte ich Dr. Fabia Hentschel, Dr. Thomas Wartmann, Dr. Werner Telle, Dr. Santosh Kumar Adla, Dr. Kristina Ehlers, Dr. Mona Al Batal, Dr. Alex Sudakow, Dr. Bohdan Snovydyvych, Dr. Rodica Soldanescu, Maren Ballhaus, Brigitte Brinkmann, Gabriele Salomon, Rose-Maire Weiss und Fritz Kamphenkel.

Meinen Praktikanten Mandy Jähling, Carina Glindemann, Verena Kesselgruber, Melanie Grams, Philipp Schmidt, Çağrı Talay, Jonas Renner, Jan Rinkel, Nico Ehrlich, Martin Petzold, Johannes Pitts, Rurik Doherr, Rolf Büssing, Wiebke Stelter, Jean-Pierre Malinjoud und Jens Krumsieck für die hilfreiche Mitarbeit.

Danken möchte ich auch der analytischen Abteilung des Hauses für die Messungen zahlreicher NMR-, Massen-, UV/VIS-, IR-Spektren und auch einer Kristallstruktur. Frau Dr. Ibrom, Frau Holba-Schulz, Frau Kraft, Frau Kadhim, Herrn Dr. Papke, Frau Mlynek und Herrn Prof Dr. Jones.

Dem FIOC mit Brigitte Brinkmann möchte ich für die finanzielle Unterstützung beim Besuch von Konferenzen danken.

Für die persönliche Unterstützung gilt ein spezieller Dank meinen Freunden, der Familie und natürlich meiner bezaubernden Frau Nicole.



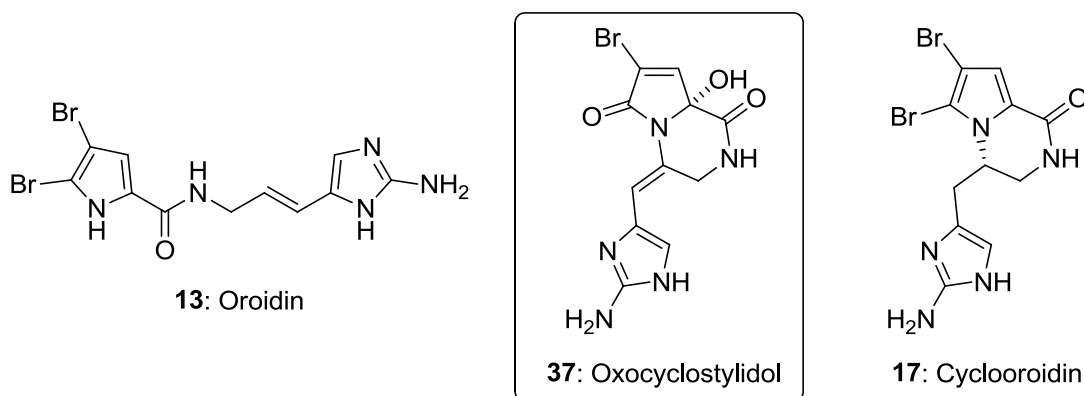
# Inhaltsverzeichnis

<b>I. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Allgemeiner Teil .....</b>	<b>9</b>
1    Einleitung .....	9
2    Stand der Forschung .....	14
2.1    Pyrrol-Imidazol-Alkaloide - marine Naturstoffe aus Schwämmen .....	14
2.2    Biosynthese von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden .....	19
2.3    Totalsynthesen von Cyclooroidin .....	24
2.4    Direkte Überführung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden in weitere Naturstoffe - erste Syntheseansätze zu Oxocyclostylidol ( <b>37</b> ) .....	28
2.5    Hydroxypyrrolone – Bekannte Naturstoffe und Synthesen .....	32
2.6    Selectfluor in der organischen Synthese .....	37
3    Ziele der Arbeit .....	42
3.1    Synthese fluorierter Derivate der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide .....	42
3.2    Darstellung von Hydroxypyrrolonen .....	42
3.3    Zur Synthese von Oxocyclostylidol .....	42
<b>III. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>44</b>
1    Synthese einfacher fluorierter Pyrrol-Imidazol-Alkaloide .....	44
1.1    Fluorierung von 2-Acylpyrrolen mit Selectfluor .....	44
1.2    Synthese fluorierter Derivate von Longamid A .....	46
1.3    Synthese von ( <i>Z</i> )-Debromfluordispacamid B ( <b>140</b> ) und Debromfluormukanadin B ( <b>146</b> ) .....	47
2    Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen .....	51
2.1    Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen mittels Selectfluor .....	51
2.2    Synthese von Pyrrolcarboxamiden als Edukte der Reaktionsstudie .....	54
2.3    Reaktionsstudie zur Selectfluor-vermittelten Synthese von Hydroxypyrrolonen .....	59
2.4    Darstellung von 2-Hydroxypyrrolonen mit Singulett-Sauerstoff .....	63
2.5    Selectfluor-Oxidation an bityklischen Systemen .....	66
3    Zur Synthese von Oxocyclostylidol ( <b>37</b> ) .....	76
3.1    Synthese über offenkettigen Oxocyclostylidol-Derivate .....	78

3.1.1	Syntheseansätze zur Transformation von Trichlormethylketonen zum oxidierten Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide .....	78
3.1.2	Synthese eines offenkettigen „Oxocyclostylidols“ .....	80
3.1.3	Versuche zur intramolekularen Zyklisierung der Alkine <b>288</b> und <b>290</b> .....	92
3.1.4	Syntheseversuche von Hydroxypyrrolon-Oroidin-Derivaten .....	98
3.2	Aufbau über C-alkylierte bizyklische Hydroxypyrrolone .....	103
3.2.1	Aufbau der 2-Aminoimidazol-Teilstruktur über Nitroketone .....	104
3.2.2	Synthesen ausgehend von Mukanadin C ( <b>219</b> ) .....	106
3.2.3	Darstellung des bizyklischen Systems über Epoxidöffnung .....	112
3.3	Computerunterstützte Strukturaufklärung von Oxocyclostylidol ( <b>37</b> ) ....	114
<b>IV.</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>120</b>
1.	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden .....	120
2	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1 .....	124
3	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2 .....	134
4	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3 .....	190
<b>V.</b>	<b>Kristallographischer Anhang .....</b>	<b>215</b>
1.	Kristallstrukturdaten von <b>251</b> .....	215
<b>VI.</b>	<b>Computerchemischer Anhang .....</b>	<b>218</b>
1.	Elektronische Anregungen berechnet für Abbildung 26 .....	218
<b>VII.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>224</b>

## I. Zusammenfassung

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden eine Naturstofffamilie, die exklusiv in marinen Schwämmen vorkommt. Es wurden mittlerweile über 220 Vertreter dieser Substanzklasse isoliert und charakterisiert. Die vielfältigen und interessanten biologischen Aktivitäten, die einzelne Metaboliten aufweisen, machen sie zu potentiellen Kandidaten in der Wirkstoffforschung. Das besondere an diesen Substanzen ist zudem, dass sich nahezu alle Strukturen vom C<sub>11</sub>N<sub>5</sub>-Grundgerüst des wichtigsten Metaboliten, dem Oroidin (**13**) ableiten lassen. Komplexe Strukturen können durch Zyklisierung, Dimerisierung und Funktionalisierungen von **13** entstehen. Da aufgrund der geringen Konzentrationen dieser Verbindungen in den marinen Organismen nach der Isolierung kaum weitreichende biologische und pharmakologische Untersuchungen möglich sind, ist die Totalsynthese, nicht nur aus ökologischer Sicht, ein zentraler und meist unumgänglicher Weg, ausreichende Mengen dieser Substanzen zu erhalten.<sup>[27]</sup>



**Abbildung 1:** Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide Oroidin (**13**), Oxocyclostylidol (**37**) und Cyclooroidin (**17**).

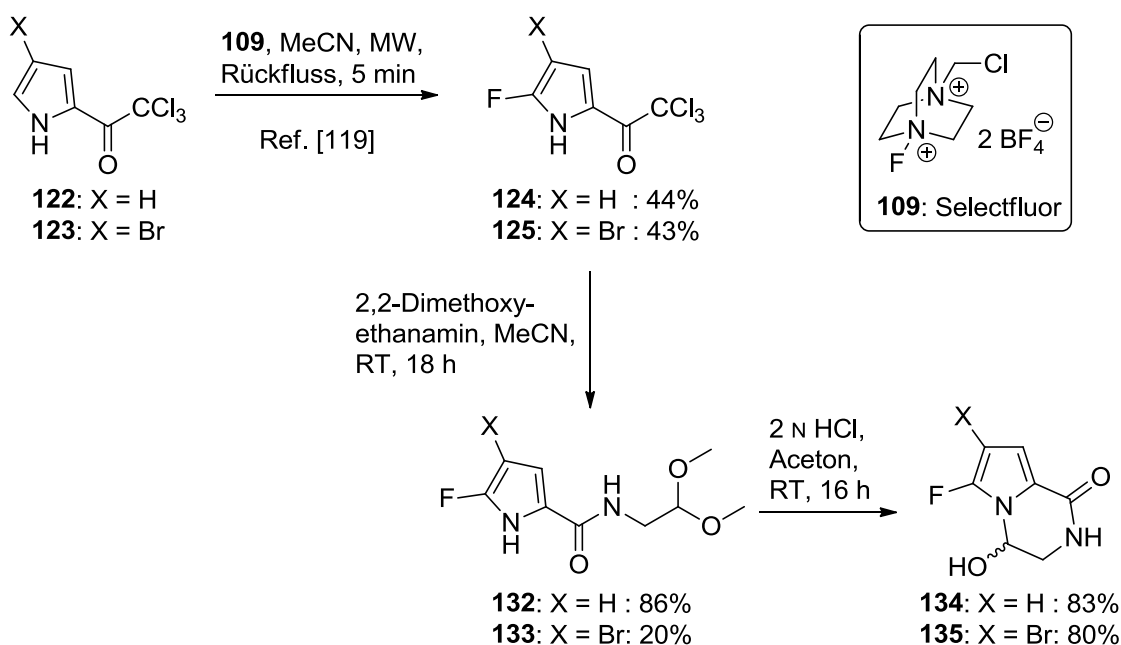
Eine strukturelle Besonderheit weist das 2006 aus dem karibischen Schwamm *Stylissa caribica* isolierte Oxocyclostylidol (**37**, Abbildung 1) auf. Es ist das einzige Pyrrol-Imidazol-Alkaloid mit oxidierter Pyrrol-Teilstruktur.<sup>[46]</sup> Das zyklische Cyclooroidin (**17**) kann als direkte biosynthetische Vorstufe von **37** angesehen werden.

### **Synthese einfacher fluorierter Pyrrol-Imidazol-Alkaloide**

Die Biosynthese und die biomimetische Umsetzung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden zu komplexeren Naturstoffen sind noch weitestgehend unerforscht. Neben Oroidin (**13**) können auch weitere monomere Naturstoffe dieser Familie als biosynthetische

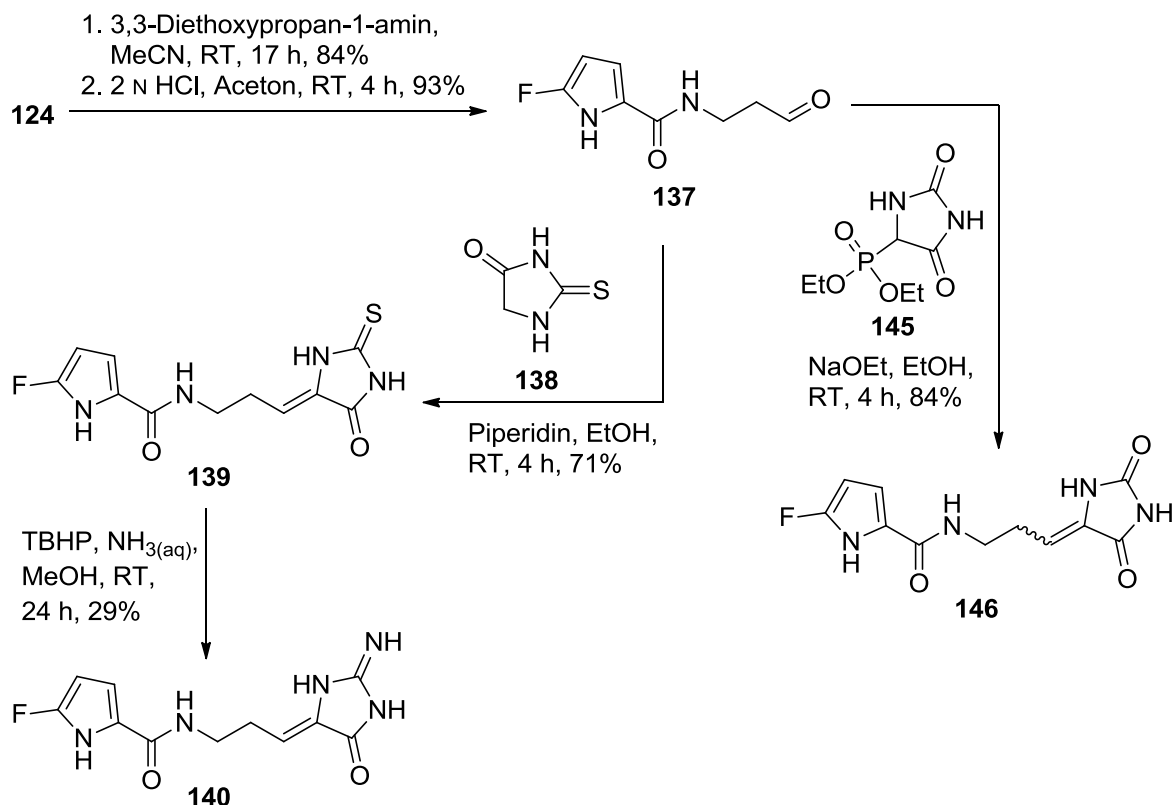


Vorstufen von weitaus komplexeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden angesehen werden. Es wurde die Möglichkeit einer Markierung mittels Fluor untersucht, um solche Reaktionen zu untersuchen. Ein Fluoratom kann über  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie leicht detektiert und in Reaktionen verfolgt werden. Nach Vorarbeiten von Troegel konnte eine Fluorierung der Pyrrol-Derivate **122** und **123** mit Selectfluor (**109**) durchgeführt werden.<sup>[119],[123]</sup> Die Trichlormethylketone **124** und **125** dienten als Ausgangsstoffe für die Synthese von fluorierten Teilstrukturen und Derivaten der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide. Die Umsetzung mit 2,2-Dimethoxyethanamin zu den Amiden **132** und **133**, sowie eine abschließende saure Acetalspaltung lieferte die zyklisierten Produkte *rac*-Debromfluormukanadin C (**134**) und *rac*-Fluormukanadin C (**135**) in zufriedenstellenden Ausbeuten (Schema 1).



**Schema 1:** Darstellung von fluorierten Pyrrol-Derivaten mit Selectfluor (**109**) und Synthese der fluorierten Naturstoffderivate *rac*-Debromfluormukanadin C (**134**) und *rac*-Fluormukanadin C (**135**).

Ausgehend vom nicht bromierten Trichlormethylketon **124** wurde durch erneute Amidkupplung und saure Entschützung der fluorierte Aldehyd **137** synthetisiert. Durch eine Kondensationsreaktion mit 2-Thiohydantoin (**138**) konnte das Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide in **139** dargestellt werden. Die Überführung der Schwefelfunktion in eine Aminogruppe lieferte das Naturstoffderivat (*Z*)-Debromfluordispacamid B (**140**). Der Aldehyd **137** konnte auch direkt durch eine Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Phosphonat **145** zu einem weiteren fluorierten Naturstoffderivat, dem Debromfluormukanadin B (**146**) umgesetzt werden (Schema 2), welches als (*E/Z*)-Isomerengemisch im Verhältnis 1:2 erhalten wurde.

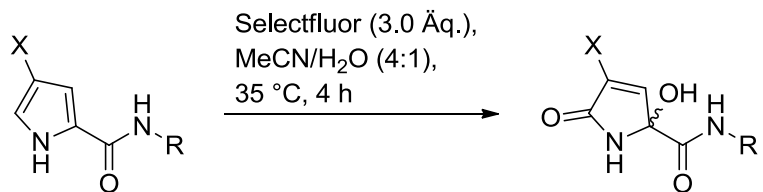
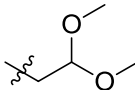
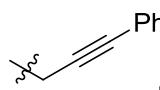
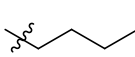
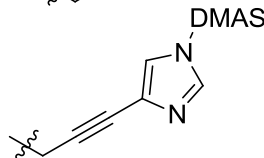
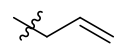
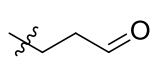
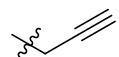


**Schema 2:** Synthese von (Z)-Debromfluordispacamid B (**140**) und Debromfluormukanadin B (**146**).

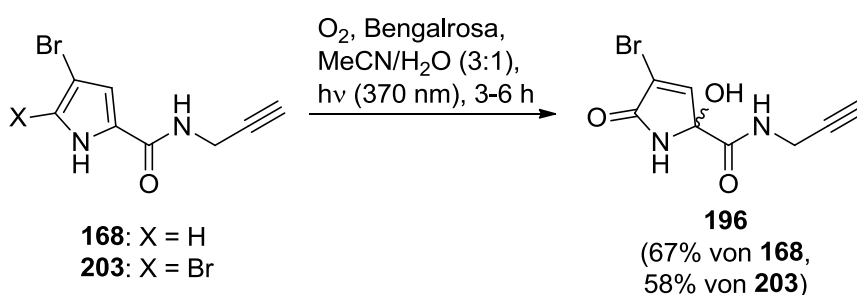
### Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen

Der zuverlässige Zugang zur Hydroxypyrrolon-Teilstruktur stellt einen Schlüsselschritt für eine Totalsynthese des marinen Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**) dar. Fluorierungsreagenzien wie Selectfluor (**109**) können ebenso als Oxidationsmittel wirken.<sup>[116]</sup> Eine Oxidation der Pyrrol- zur Hydroxypyrrolon-Teilstruktur trat bei Fluorierungen als Nebenreaktion auf.<sup>[119]</sup> Diese ersten Beobachtungen konnten durch gezielte Wahl der Bedingungen dahin optimiert werden, dass die Oxidation gegenüber einer Fluorierung die bevorzugt ablaufende Reaktion war. Die zugesetzte Menge von Selectfluor sollte mindestens drei Äquivalente betragen, zudem forciert in der Reaktionsmischung enthaltenes Wasser die Bildung der Hydroxypyrrolone. Die anfänglich für Umsetzungen mit Selectfluor eingesetzte Synthesemikrowelle und Erhitzen unter Rückflusskühlung erwiesen sich als zu drastische Bedingungen, so dass leicht erhöhte Temperaturen unter konventionellem Erwärmen das Mittel der Wahl darstellten. Die erzielten Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1:** Reaktionsstudie zur Darstellung von Hydroxypyrrolonen mit Selectfluor.

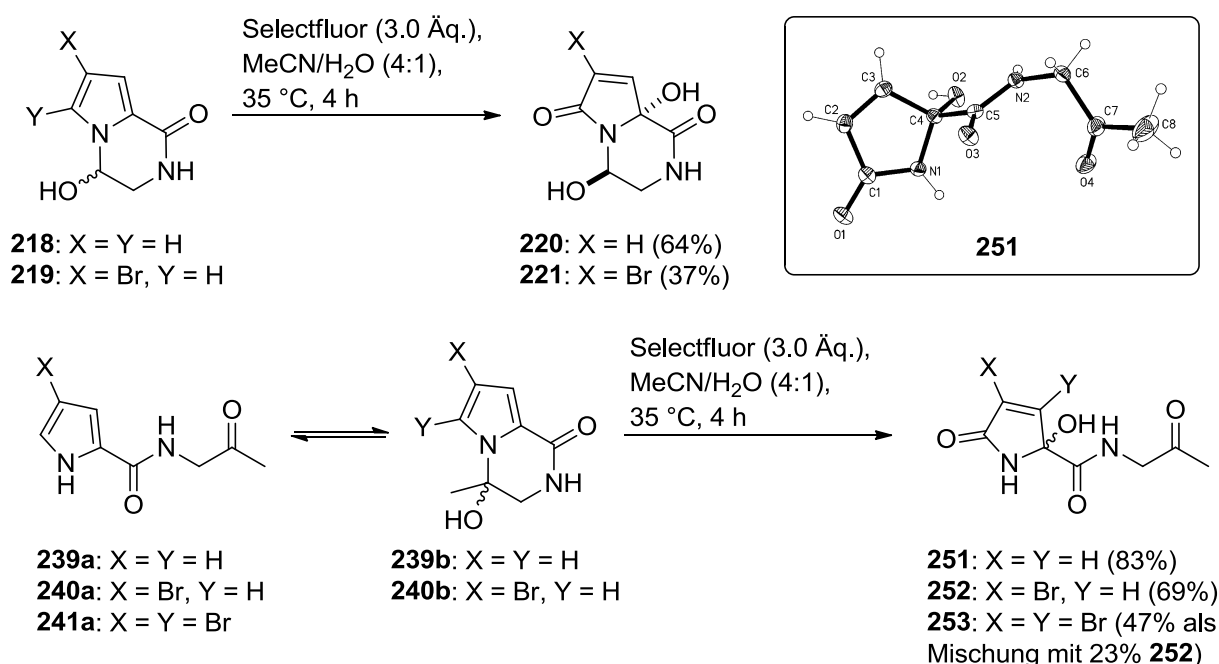
			
R	Ausbeute	R	Ausbeute
	<b>154:</b> X = H : 39% <b>155:</b> X = Br: 47%		<b>197:</b> X = H : 55% <b>198:</b> X = Br: 46%
	<b>190:</b> X = H : 57% <b>191:</b> X = Br: 84%		<b>199:</b> X = H : 29% <b>200:</b> X = Br: 22%
	<b>192:</b> X = H : 74% <b>193:</b> X = Br: 62%		<b>201:</b> X = H : 45% <b>202:</b> X = Br: 61%
	<b>195:</b> X = H : 71% <b>196:</b> X = Br: 86%		

Die Bandbreite dieser neu entwickelten Methode wurde an verschiedenen Pyrrolcarboxamiden untersucht. Diese wurden als Substrukturen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bewusst ausgewählt. Dabei wurden funktionelle Gruppen wie Acetale, terminale Alkene und Alkine, Aldehyde und auch weitere aromatische Strukturen, wie Phenyl und Imidazol getestet. Auch die Auswirkung einer Bromierung der Pyrrol-4-Position wurde in dieser Studie betrachtet. Die zum Teil sehr guten Ausbeuten lagen zwischen 22-86%. Mit zunehmender Komplexität der Substrate brachen die isolierten Ausbeuten ein, wie im Beispiel der Imidazol-Derivate **199** und **200** zu erkennen ist. Alle Produkte wurden als racemische Gemische erhalten.

**Schema 3:** Darstellung von Hydroxypyrrolon **196** mit Singuletsauerstoff.

Eine literaturbekannte Methode der Darstellung von Hydroxypyrrolonen besteht in der Verwendung von photochemisch erzeugtem Singuletsauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ).<sup>[92]</sup>

Vergleichende Reaktionen zeigten einen guten Umsatz der Alkine **168** und **203** zum Hydroxypyrrolon **196** (Schema 3). Andere Pyrrolcarboxamide zeigten hingegen bei einer Reaktion mit  $^1\text{O}_2$  komplette Zersetzung. Erstaunlicherweise konnte das dibromierte Alkin **203** selektiv zum monobromierten Hydroxypyrrolon **196** umgesetzt werden, was mit der entwickelten Selectfluor-Methode nicht möglich war. Dies verdeutlicht, dass  $^1\text{O}_2$  und Selectfluor zwar überlappendes, aber kein identisches Verhalten zeigen.



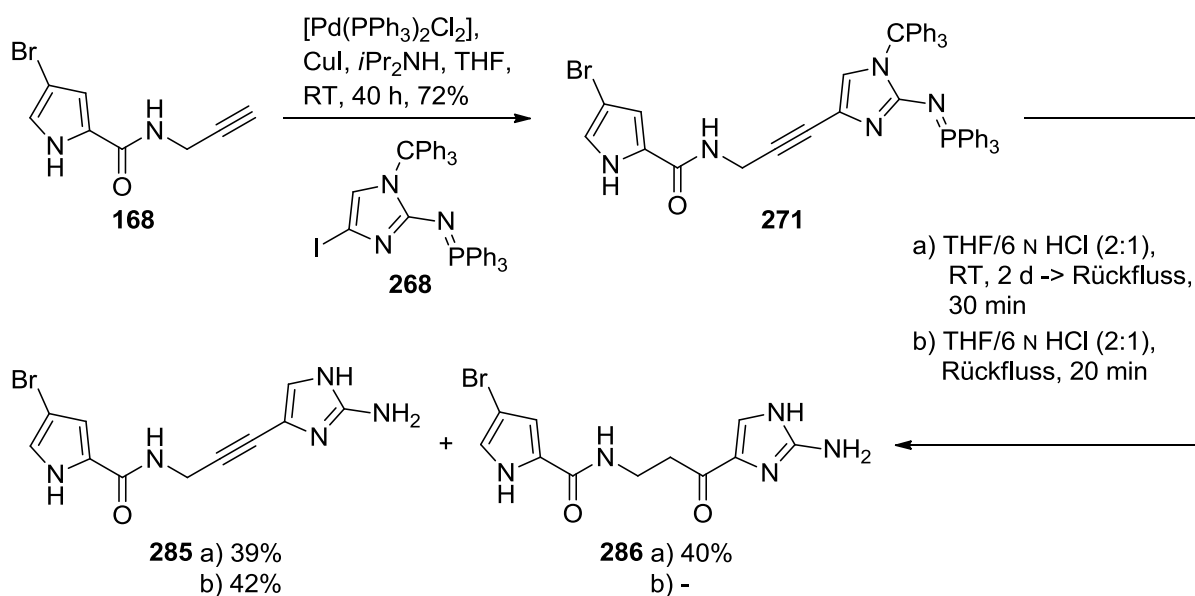
**Schema 4:** Umsetzung von Pyrrolopyrazinonen mit Selectfluor.

Auf dem Weg zum marinen Naturstoff Oxocyclostylidol (**37**) wurde ebenfalls der Zugang zu bizyklischen Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazindionen mit Hydroxypyrrolon-Teilstruktur untersucht (Schema 4). Ausgehend von Mukanadin C (**219**) und Debrommukanadin C (**218**) konnten die bizyklischen Hydroxypyrrolone **220** und **221** unter den entwickelten Selectfluor-Bedingungen synthetisiert werden. Um den Einfluss einer Kettenverlängerung, und somit die Zyklisierung über einen Keton-Kohlenstoff zu beleuchten, wurden die Verbindungen **239-241** dargestellt. Es zeigte sich im Gegensatz zu den Aldehyden ein deutlich geschwächtes Zyklisierungsverhalten. Die gebildeten Produkte standen im Gleichgewicht mit offenkettigen Ketonen (**239a**, **240a** und **241a**) und bizyklischen Alkoholen (**239b** und **240b**). Eine anschließende Oxidation mit Selectfluor lieferte ausschließlich die offenkettigen Ketone **251-253**. Von Verbindung **251** konnte eine Kristallstruktur

erhalten werden, welche einen unabhängigen Beweis für das Vorliegen der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur lieferte.

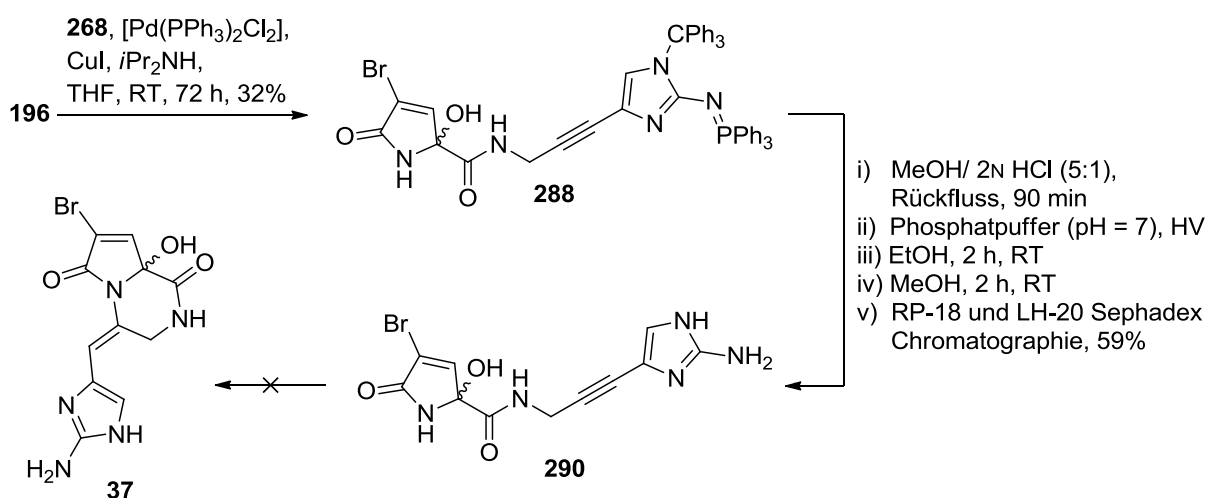
### Zur Synthese von Oxocyclostylidol (37)

Durch die gewonnenen Erkenntnisse während der Reaktionsstudie rund um die Bildung der Hydroxypyrrolone und durch die Oxidationen der bityklischen Systeme mit Selectfluor wurden zwei potentielle Strategien zur Totalsynthese des marinen Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**) verfolgt. Dabei war auch zu beachten, dass die Hydroxypyrrolon-Teilstruktur installiert werden musste, bevor sich die 2-Aminoimidazoleinheit im Molekül befand. Vorversuche von Moldovan hatten gezeigt, dass diese ansonsten bevorzugt oxidiert würde.<sup>[71]</sup> Eine Syntheseroute wurde ausgehend von Alkin **168** an nicht oxidierten Pyrrol-Derivaten getestet (Schema 5). Dieses wurde in einer Sonogashira-Reaktion mit dem als Iminophosphoran geschützten Iodtritylimidazol **268** zu Alkin **271** unter C-C-Bindungsknüpfung umgesetzt. Die anschließende Entschützung zum 2-Aminoimidazol gelang unter wässrig-sauren Bedingungen. Dabei stellte das Alkin **285** das gewünschte Produkt dar, da es die Dreifachbindung für eine abschließend geplante intramolekulare Hydroamidierung über den Hydroxypyrrolon-Stickstoff beibehält. Bei längeren Reaktionszeiten konnte auch das hydratisierte Keton **286** isoliert werden.



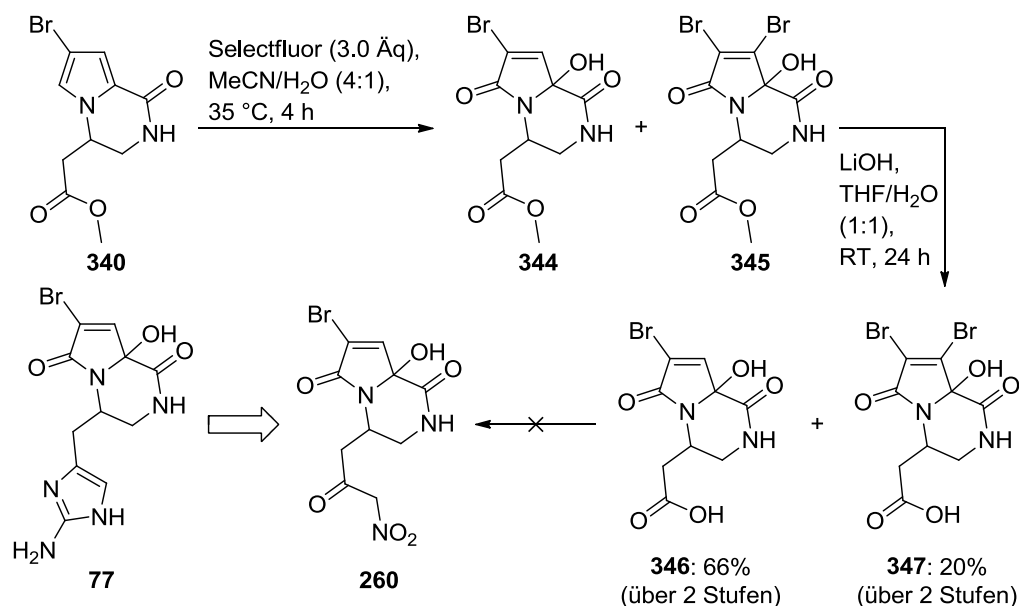
**Schema 5:** Aufbau des Alkins **271** und Entschützung zur 2-Aminoimidazol-Teilstruktur in **285** und **286**.

Die Übertragung dieser Syntheseschritte auf Hydroxypyrralone gelang nur mäßig und ist in Schema 6 dargestellt. Ausgehend vom gut zugänglichen Alkin **196** konnte die Sonogashira-Reaktion zu **288** durchgeführt werden. Optimierungsversuche zur Ausbeutensteigerung scheiterten jedoch. Auch die zuvor entwickelten Entschützungsbedingungen, um das formal offenkettige Oxocyclostylidol **290** zu erhalten, konnten nicht übernommen werden. Aufgrund der erhöhten Polarität der Verbindung mussten neue Entschützungs- und Aufarbeitungsmethoden entwickelt werden, um **290** zu isolieren. Eine abschließende intramolekulare Hydroamidierung über das Alkin zu **37** konnte unter verschiedenen Bedingungen nicht erreicht werden.



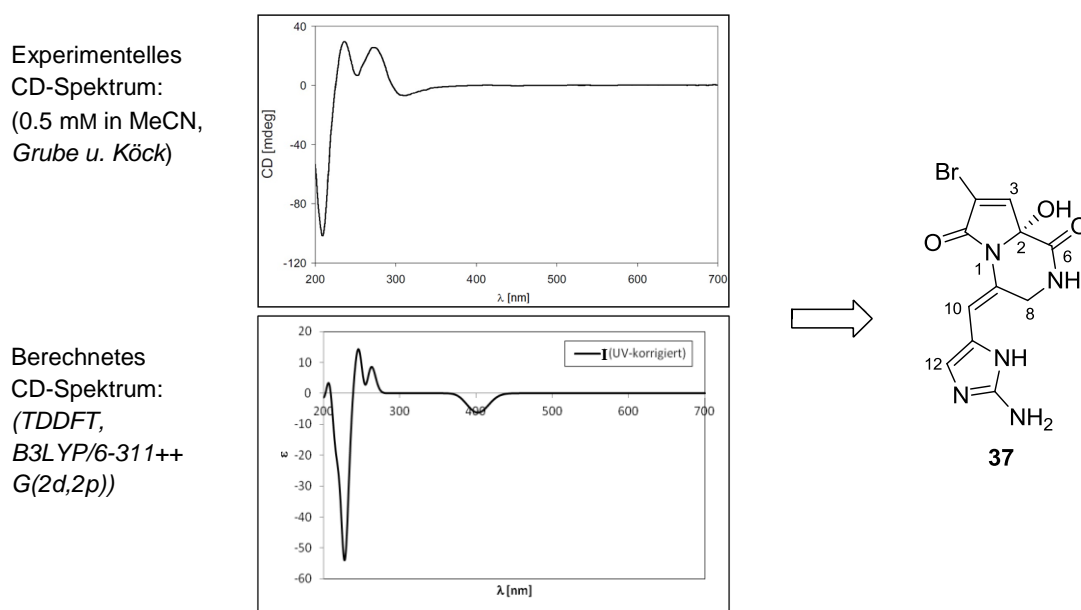
**Schema 6:** Synthese eines offenkettigen Analogons von Oxocyclostylidol (**290**).

Eine zweite Synthesestrategie verlief über bityklische Verbindungen, die ausgehend von Methylster **340** dargestellt wurden (Schema 7). Die Oxidation zum Hydroxypyrrolon mit Selectfluor (**109**) lieferte die mono- und dibromierten Produkte **344** und **345**. Durch kurze Filtersäulenchromatographie und direkte Umsetzung zu den Carbonsäuren **346** und **347** konnten gute Ausbeuten erzielt werden. Zudem konnte auf Stufe der Carbonsäuren die Produktmischung durch Säulenchromatographie an RP-18 Kieselgel getrennt werden. Eine Umsetzung zum Nitroketon **260** scheiterte jedoch unter diversen Reaktionsbedingungen. Ausgehend vom Nitroketon könnte durch Reduktion zum Nitroamin und anschließende Umsetzung mit Cyanamid die gewünschte 2-Aminoimidazol-Teilstruktur in **77** zugänglich sein.



**Schema 7:** Synthese der Carbonsäure **346** als potentielle Vorstufe von Dihydrooxocyclostyridol (**77**).

Neben den synthetischen Arbeiten wurde die absolute Konfiguration von Oxocyclostyridol (**37**) durch computerchemische Berechnungen aufgeklärt (Abbildung 2). Diese war bislang unbekannt.<sup>[46]</sup> Die Bestimmung erfolgte durch Berechnung der elektronischen CD-Spektren der stabilsten Konformere von **37** in MeCN. Nach einem Vergleich mit den experimentellen Daten von Köck muss es sich bei der absoluten Konfiguration des isolierten Naturstoffs um (*R*)-(*E*)-Oxocyclostyridol (**37**) handeln.



**Abbildung 2:** Aufklärung der absoluten Konfiguration von Oxocyclostyridol (**37**) durch Berechnung der elektronischen CD-Spektren und Vergleich mit experimentellen Daten von Grube und Köck (oben).

## II. Allgemeiner Teil

### 1 Einleitung

Die Meere und Ozeane unseres Planeten bedecken nahezu 70% der Oberfläche. Sie sind der Ursprung allen Lebens und stellen das weltweit größte Ökosystem dar. Die ältesten gefundenen Fossilien sind Stromatolithen, welche marinen Ursprungs sind und bis auf ein Alter von 3.5 Mrd. Jahren datiert werden können. Das mehrzellige terrestrische Leben entwickelte sich erst 3 Mrd. Jahre später, was Fossilienfunde von mikroskopisch kleinen Pilzen belegen. Heutzutage sind besonders Korallenriffe mit ihrem riesigen Artenreichtum wahre Oasen des Lebens und der Evolution. Andere Gebiete, wie die Tiefsee, sind aufgrund der enormen Dimensionen und Ausmaße immer noch so gut wie unerforscht. Der Reichtum an chemischen Verbindungen mit einzigartiger struktureller Vielfalt ist ein enormer Anreiz für die Erforschung mariner Naturstoffe, die für den Menschen nutzbar sein könnten.<sup>[1],[2],[3]</sup>

Seit den 1970er Jahren stiegen die Anzahl der Publikationen und die Anzahl an neu isolierten und charakterisierten Verbindungen marinen Ursprungs stetig an. Bemerkenswert ist, dass 71% der beschriebenen Molekülgerüste exklusiv von marinen Organismen produziert werden und von keinem terrestrischen Organismus hergestellt werden können.<sup>[4]</sup> Eine jährlich erscheinende Übersicht zu neuentdeckten Verbindungen von Blunt, Munro et al. zeigt diese enorme Fülle an neuen, wenn auch nicht in jedem Fall neuartigen Strukturen. Für das Jahr 2014 wurden insgesamt 1378 neue Verbindungen beschrieben, Faulkner initiierte diesen Bericht 1984, der damals 332 neue Verbindungen umfasste.<sup>[5]</sup>

Insbesondere sesshafte marine Organismen, wie Schwämme, Seeanemonen und Stein- und Weichkorallen produzieren eine Vielzahl von außergewöhnlichen Naturstoffen.<sup>[6]</sup> Diese sind das Ergebnis der Evolution, die die Organismen dazu antrieb, chemische Abwehrmechanismen zu entwickeln, um sich beispielsweise vor Fressfeinden oder dem Überwachsen durch andere Organismen zu schützen. Die

---

[1] S. Vinothkumar, P. S. Parameswaran, *Biotechnol. Adv.* **2013**, 31, 1826-1845.

[2] J. G. Burgess, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, 23, 29-33.

[3] T. Lindel, U. Hentschel, *Faszination Meer*, DECHEMA e. V., Frankfurt, **2007**.

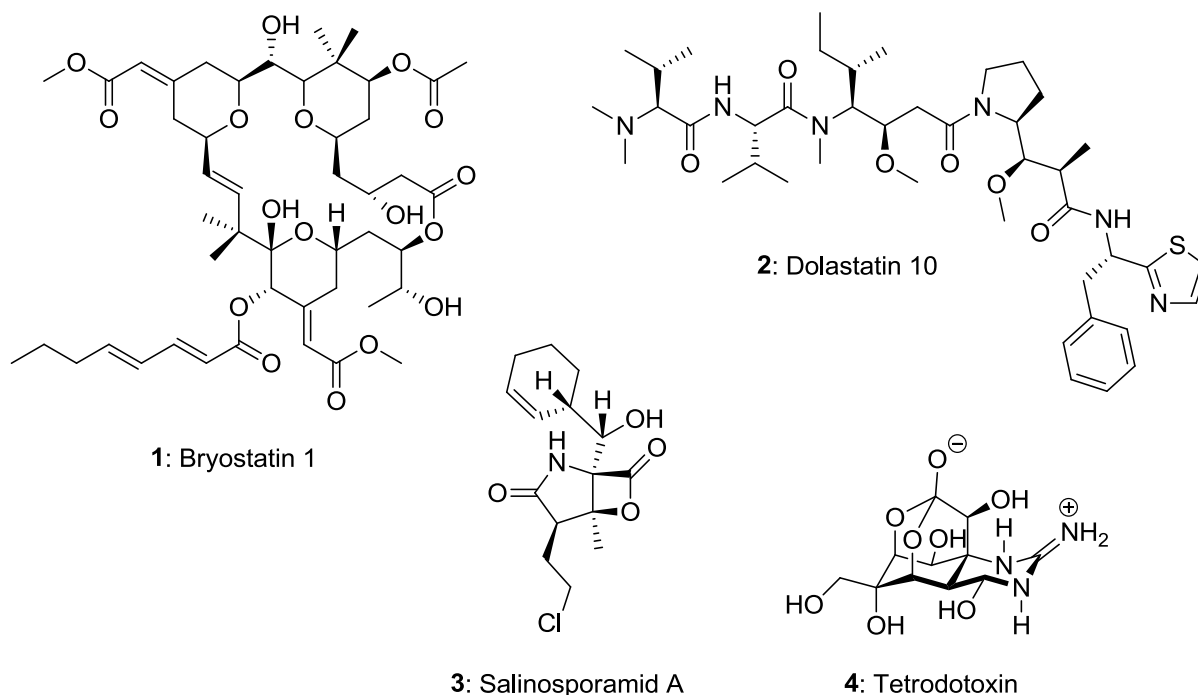
[4] R. Montaser, H. Luesch, *Future Med. Chem.* **2011**, 3, 1475-1489.

[5] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, H. G. M. Murray, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, 33, 382-431.

[6] J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, H. G. M. Murray, M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 116-211.



Naturstoffe besitzen demzufolge oft einzigartige biologische Aktivitäten, welche sie für die Pharmaindustrie sehr interessant machen.<sup>[3]</sup>



**Abbildung 3:** Strukturen ausgewählter Beispiele mariner Naturstoffe

Ein Naturstoff mit vielfältiger biologischer Aktivität ist das Bryostatin 1 (**1**, Abbildung 3). Es wurde aus Kolonien des Moostierchens *Bugula neritina* isoliert, und seine Struktur konnte 1982 aufgeklärt werden.<sup>[7]</sup> Es ist ein 20-gliedriges Makrolakton mit drei enthaltenen Pyranringen. Seit seiner Entdeckung wurde **1** auf unzählige biologische Aktivitäten untersucht und seitdem als potentes Krebs-, Alzheimer- und HIV-Medikament gehandelt.<sup>[8]</sup> Als kombinatorisch eingesetzter Wirkstoff konnten beispielsweise WSU-CLL Leukämiezelllinien in Mäusen vollständig geheilt werden.<sup>[9]</sup> Es ist nahezu ununterbrochen in klinischen Studien vertreten und wurde bereits in mehr als 80 Testphasen untersucht, konnte aber bislang keine Zulassung als Medikament erhalten.<sup>[10]</sup> Einen weiteren bekannten Vertreter stellt das Pentapeptid Dolastatin 10 (**2**) dar. Es wurde zunächst aus der Breitfußschnecke *Dolabella auricularia* isoliert.<sup>[11]</sup> Tatsächlich wird es aber von marinen Cyanobakterien wie

[7] G. R. Pettit, C. L. Herald, D. L. Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846-6848.

[8] P. Kollár, J. Rajchard, Z. Balounová, J. Pazourek, *Pharm. Biol.* **2014**, *52*, 237-242.

[9] R. M. Mohammad, M. L. Varterasian, V. P. Almatchy, G. N. Hannoudi, G. R. Pettit, A. Al-Katib, *Clin. Cancer. Res.* **1998**, *4*, 1337-1343.

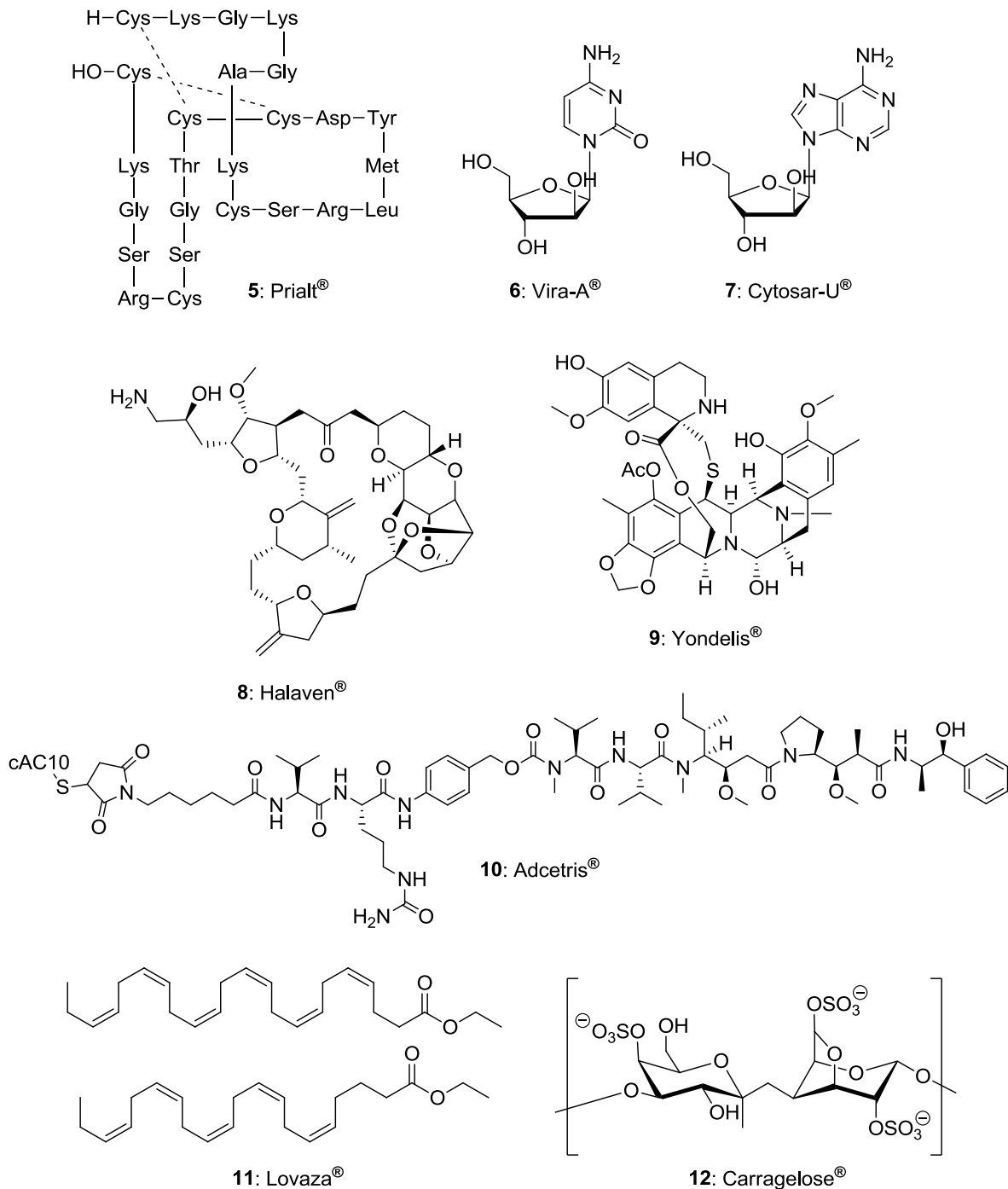
[10] D. J. Newman, G. M. Cragg, *Planta Med.* **2016**, *82*, 775-789.

[11] G. R. Pettit, Y. Kamano, C. L. Herald, Y. Fujii, H. Kizu, M. R. Boyd, F. E. Boettner, D. L. Doubek, J. M. Schmidt, J.-C. Chapuis, C. Michel, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9151-9170.

*Symploca* sp. produziert.<sup>[12]</sup> Es inhibiert das Wachstum einiger Krebszelllinien, wie CA46- und EW36-Lymphomzellen ( $IC_{50} = 0.05$  nM und  $IC_{50} = 0.1$  nM) und hemmt die Tubulinpolymerisation.<sup>[13]</sup> Salinosporamid A (**3**, auch als Marizomib bekannt) wurde aus dem Sedimentbakterium *Salinispora* CNB-392 isoliert.<sup>[14]</sup> Stämme dieser Bakterien wurden in Meerestiefen von bis zu 1100 m gefunden. Es besitzt ausgeprägte *in vitro*-Zytotoxizität gegen HCT-116 ( $IC_{50} = 11$  ng/mL), NCI-H226, SF-539 CNS, SK-MEL-28 und MDA-MB-435 (alle  $LC_{50} < 10$  nM) Krebszelllinien. Zur Zeit wird es als mögliches Krebsmedikament in klinischer Phase I getestet.<sup>[10]</sup> Die Struktur des Tetrodotoxins (**4**) konnte bereits 1964 von Woodward et al. aufgeklärt werden.<sup>[15]</sup> Dieses zwitterionische Alkaloid ist als Nervengift vieler Tiere bekannt, was die Annahme bestärkte, dass es tatsächlich von symbiotisch lebenden Bakterien produziert wird.<sup>[16]</sup> Es wirkt als Natriumkanalblocker, was zur Immobilisierung von Muskeln und Nerven führt.<sup>[17]</sup> Studien zeigten, dass **4** in richtiger Dosierung gegen chronische Schmerzen als Medikament wirken kann. Der Naturstoff befindet sich zurzeit in den USA in der klinischen Testphase III als Schmerzmittel für Krebspatienten.<sup>[10]</sup>

Für die Pharmaindustrie sind Naturstoffe die wichtigste Inspiration. Sie liefern neue Strukturen, und bestehende Leitstrukturen können durch Derivatisierung spezifisch und anwendungsbezogen verändert werden. Rein synthetische Verbindungen machen nur gut ein Drittel (36%) der zugelassenen Medikamente aus.<sup>[18]</sup> Weltweit gibt es derzeit acht marine Naturstoffe, die von der FDA (Food and Drug Administration) oder EMA (European Medicines Agency) als Medikamente zugelassen wurden.<sup>[19],[20],[10]</sup> Deren Strukturen sind in Abbildung 4 dargestellt.

- 
- [12] H. Luesch, R. E. Moore, V. J. Paul, S. L. Mooberry, T. H. Corbett, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 907-910.  
[13] P. Verdier-Pinard, J. A. Kepler, G. R. Pettit, E. Hamel, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 57, 180-187.  
[14] R. H. Feling, G. O. Buchanan, T. J. Mincer, C. A. Kauffman, P. R. Jensen, W. Fenical, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 355-357.  
[15] R. B. Woodward, J. Z. Gougoutas, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5030.  
[16] R. Chau, J. A. Kalaitzis, B. A. Neilan, *Aquat. Toxicol.* **2011**, 104, 61-72.  
[17] V. Bane, M. Lehane, M. Dikshit, A. O'Riordan, A. Furey, *Toxins* **2014**, 6, 693-755.  
[18] D. J. Newman, G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, *Practice of Medicinal Chemistry (4th Edition)* **2015**, 101-139.  
[19] A. Martins, H. Vieira, H. Gaspar, S. Santos, *Mar. Drugs* **2014**, 12, 1066-1101.  
[20] M. Rangel, M. Falkenberg, *J. Coast. Life Med.* **2015**, 3, 421-428.



**Abbildung 4:** Strukturen zugelassener mariner Medikamente (Stand 2016).

Das Schmerzmittel Ziconotid (**5**, Prialt®) ist ein Peptid, welches aus dem Giftcocktail der Kegelschnecke gewonnen wurde. Das Virostatikum Vidarabin (**6**, Vira-A®) und das als Leukämiemedikament eingesetzte Cytarabin (**7**, Cytosar-U®) wurden aus den Leitstrukturen des Spongouridins und des Spongothymidins entwickelt, welche aus marinen Schwämmen gewonnen wurden. Weitere Krebsmedikamente sind Eribulin-Mesylat (**8**, Halaven®), welches vom marinen Naturstoff Halichondrin B abgeleitet wurde, sowie Trabectedin (**9**, Yondelis®). Brentuximab Vedotin (**10**, Adcetris®) wird

als Antikörper-Konjugat ebenfalls in der Krebstherapie eingesetzt. Dabei bindet der Antikörper cAC10 gezielt an das Zellmembranprotein CD30, welches bevorzugt an geschädigten Zellen vorkommt.<sup>[21]</sup> Gegen Hypertriglyzeridämie werden Omega-3-Fettsäureethylester (**11**, Lovaza<sup>®</sup>, Omacor<sup>®</sup>) eingesetzt. Zu einem Breitbandmedikament als Zusatz in Nasensprays hat sich Iota-Carrageen (**12**, Carragelose<sup>®</sup>) entwickelt. Es wirkt antiviral und wird aus Rotalgen gewonnen. Darüber hinaus befinden sich gegenwärtig etwa 25 marine Naturstoffkandidaten in klinischen Studien der Phasen I bis III, in denen sie auf ihre Eignung als Medikamente geprüft werden.<sup>[19],[20]</sup>

Dass das marine Ökosystem mit seiner Fülle an chemischen Verbindungen bislang nicht mehr Pharmazeutika hervorgebracht hat, liegt vor allem an der geringen Konzentration der Naturstoffe in den Organismen. Diese liegt meist nur im Promille-Bereich, oder sogar darunter, was für eine Weiterentwicklung und kommerzielle Nutzung dieser Verbindungen äußerst hinderlich ist. Aufgrund dieser eingeschränkten Verfügbarkeit und aus ökologischer Sicht ist eine Synthese dieser Verbindungen im Labor unerlässlich. Mit größeren Mengen an synthetisierten Naturstoffen können nicht nur interessante Strukturen verifiziert oder aufgeklärt, sondern auch biologische Aktivitäten und Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Substanzen umfassend erforscht werden. Die organische Synthese ist hier essentiell.

---

[21] J. A. Francisco, C. G. Cervený, D. L. Meyer, B. J. Mixan, K. Klussmann, D. F. Chace, S. X. Rejniak, K. A. Gordon, R. DeBlanc, B. E. Toki, C.-L. Law, S. O. Doronina, C. B. Siegall, P. D. Senter, A. F. Wahl, *Blood* **2003**, 102, 1458-1465.

## 2 Stand der Forschung

### 2.1 Pyrrol-Imidazol-Alkaloide - marine Naturstoffe aus Schwämmen

Die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bilden eine große Familie mariner Alkaloide. Sie wurden bislang ausschließlich in marinen Schwämmen, bevorzugt der Familien *Agelasidae*, *Axinellidae* und *Halichondriidae*, gefunden.<sup>[22]</sup> Mittlerweile sind über 220 Vertreter dieser Substanzklasse bekannt, und jährlich kommen weitere Verbindungen hinzu. Das erste isolierte Pyrrol-Imidazol-Alkaloid war das tetrazyklische Dibromphakellin (**16**), welches 1969 isoliert und 1971 von Sharma et al. strukturell aufgeklärt werden konnte.<sup>[23],[24]</sup> Den wichtigsten Vertreter aller Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stellt das 1971 von Fattorusso et al. aus *Agelas oroides* isolierte Oroidin (**13**) dar.<sup>[25]</sup> Zusammen mit dem monobromierten Hymenidin (**14**) und dem nicht bromierten Clathrocin (**15**) ist es der Schlüsselbaustein dieser Verbindungsklasse. Das C<sub>11</sub>N<sub>5</sub>-Grundgerüst kann in fast allen weiteren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden gefunden werden. Durch Funktionalisierung, Zyklisierung und Dimerisierung dieser bedeutenden Struktur können formal alle anderen Naturstoffe dieser Klasse dargestellt werden. Der Bedarf an einem synthetischen Zugang zu den Schlüsselverbindungen **13**, **14** und **15** spiegelt sich in mehreren publizierten Totalsynthesen seit 1986 wieder, die vorerst letzte wurde 2013 veröffentlicht.<sup>[26]</sup> Eine Einteilung und Klassifizierung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide untereinander kann aufgrund der enthaltenen Oroidin-Einheiten und deren Modifizierung erfolgen.<sup>[27]</sup> Zu den azyklischen "Monomeren" gehören unter anderem auch die 1996 aus vier karibischen Schwämmen der Gattung *Agelas* isolierten Dispacamide A und B (**20**, **21**).<sup>[28]</sup> Diese unterscheiden sich erneut in ihrem Bromierungsgrad am Pyrrol und besitzen, im Gegensatz zu Oroidin, eine isomerisierte Doppelbindung und eine Iminoimidazolidinon-Teilstruktur. Eine Alkylidenhydantoin-Teilstruktur trägt Mukanadin B (**22**), welches 1999 aus *Agelas nakamurai* isoliert wurde.<sup>[29]</sup> Das

---

[22] H. Hoffmann, T. Lindel, *Synthesis* **2003**, 1753-1783.

[23] P. R. Burkholder, G. M. Sharma, *Lloydia* **1969**, 32, 466-483.

[24] G. M. Sharma, P. R. Burkholder, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 151-152.

[25] S. Forenza, L. Minale, R. Riccio, E. Fattorusso, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129-1130.

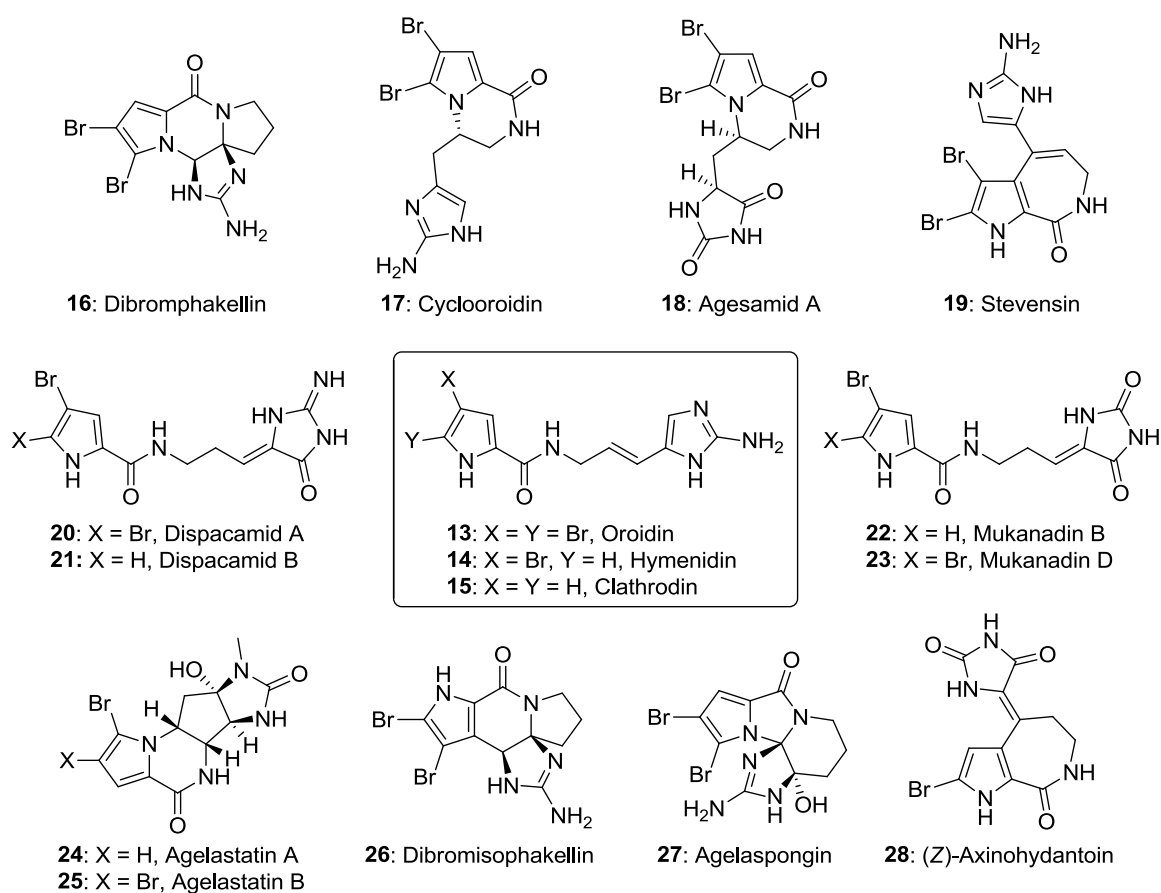
[26] S. Rasapalli, V. Kumbam, A. N. Dhawane, J. A. Golen, C. J. Lovely, A. L. Rheingold, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 4133-4137.

[27] B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo, *Mar. Drugs* **2009**, 7, 705-753.

[28] F. Cafieri, E. Fattorusso, A. Mangoni, O. Tagliatela-Scafati, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3587-3590.

[29] H. Uemoto, M. Tsuda, J. Kobayashi, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1581-1583.

dibromierte Mukanadin D (**23**) wurde erst 2005 aus *Didiscus oxeata* erhalten, die Struktur konnte aber schon 1997 von Lindel et al. synthetisiert werden.<sup>[30],[31]</sup> Durch verschiedene Zyklisierungsmodi können zyklische Monomere gebildet werden, zu denen neben **16** unter anderem Cyclooroidin (**17**) und Agesamid A (**18**) gehören. Stevensin (**19**) und (*Z*)-Axinohydantoin (**28**) besitzen einen anellierten 7-Ring, der über die Pyrrol-3-Position gebunden ist. Auch die tetrazyklischen Agelastatine (**24**, **25**), Dibromisopkakellin (**26**) und Agelaspongine (**27**) zählen zu den monomeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden (Abbildung 5).



**Abbildung 5:** Ausgewählte "monomere" Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

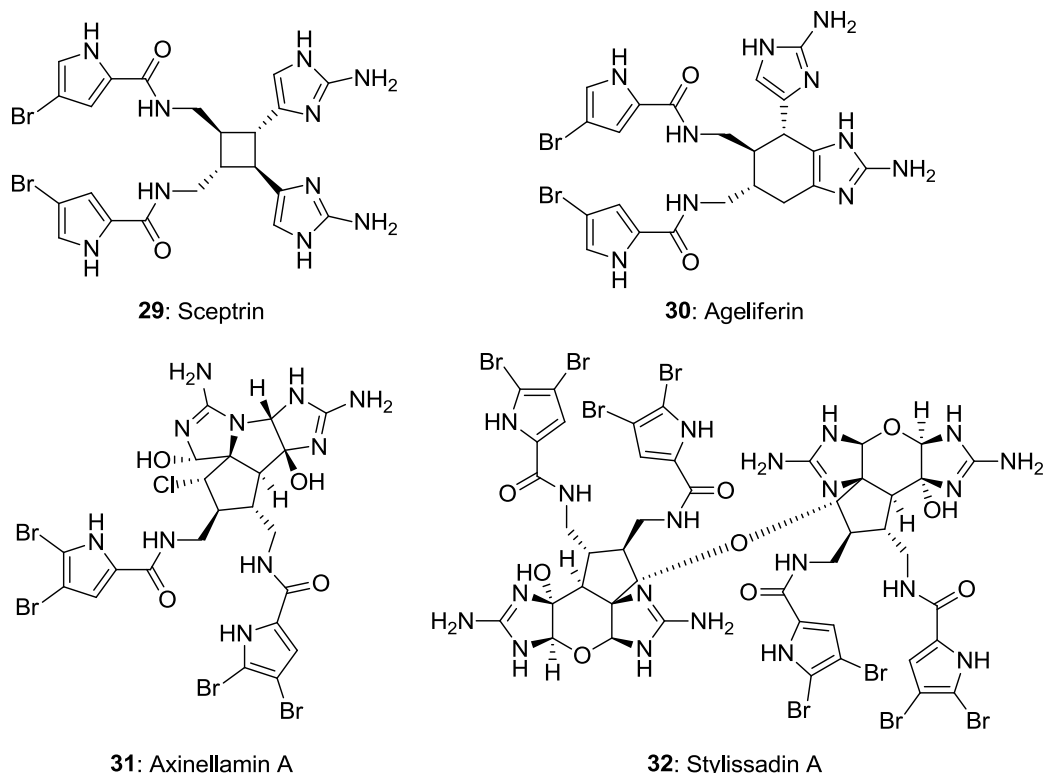
"Dimere" Pyrrol-Imidazol-Alkaloide bestehen formal aus zwei Oroidin-Einheiten, welche unterschiedlich verknüpft und zusätzlich zyklisiert vorliegen können (Abbildung 6). Dies kann zu sehr komplexen Strukturen führen. Ein formales [2+2]-Cycloadditionsprodukt von Hymenidin (**14**) stellt das 1981 aus *Agelas sceptrum* isolierte Sceptrin (**29**) dar.<sup>[32]</sup> Andere Vertreter dieser Naturstofffamilie können

[30] J. -F. Hu, J. Peng, A. B. Kazi, M. Kelly, M. T. Hamann, *J. Chem. Res.* **2005**, 427-428.

[31] T. Lindel, H. Hoffmann, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1525-1528.

[32] R. P. Walker, D. J. Faulkner, D. Van Engen, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6772-6773.

polyzyklische Grundgerüste aufweisen. Dazu zählen zum Beispiel das bizyklische Dimer Ageliferin (**30**), welches aus *Agelas conifera* isoliert wurde, sowie das tetrazyklische hydroxylierte und chlorierte Dimer Axinellamin A (**31**), dessen Struktur 1999 aufgeklärt werden konnte.<sup>[33],[34]</sup> Trotz der Komplexität der Struktur konnten für Axinellamin A bereits zwei Totalsynthesen veröffentlicht werden.<sup>[35],[36]</sup> Einen tetrameren Vertreter dieser Substanzklasse stellt das Stylissadin A (**32**) dar, welches aus vier Oroidin-Einheiten aufgebaut ist und 16 Stereozentren enthält.<sup>[37]</sup>

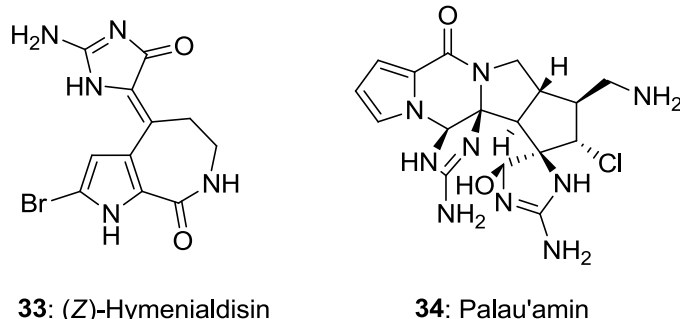


**Abbildung 6:** Ausgewählte dimere und tetramere Naturstoffe der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

Viele Pyrrol-Imidazol-Alkaloide besitzen interessante biologische Aktivitäten. Hervorzuheben ist (*Z*)-Hymenialdisin (**33**), welches eine große Bandbreite an biologischen Aktivitäten und möglichen Anwendungen bietet (Abbildung 7). Es inhibiert beispielsweise den G<sub>2</sub>DNA-Schadenskontrollpunkt, einen natürlichen Schutzmechanismus der Zelle, welcher bei Schädigung der DNA die

- [33] P. A. Keifer, R. E. Schwartz, M. E. S. Koker, R. G. Hughes Jr., D. Rittschof, K. L. Rinehart, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2965-2975.  
 [34] S. Urban, P. de Almeida Leone, A. R. Carroll, G. A. Fechner, J. Smith, J. N. A. Hooper, R. J. Quinn, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 731-735.  
 [35] S. Shun, R. A. Rodriguez, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13922-13925.  
 [36] Z. Ma, X. Wang, Y. Ma, C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4763-4766.  
 [37] A. Grube, M. Köck, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4675-4678.

Signalweiterleitung und den Zellzyklus verlangsamt.<sup>[38]</sup> Eine Inhibierung kann zur Aufklärung der ablaufenden Prozesse beitragen und wichtige Erkenntnisse für neuartige Krebstherapien liefern. Zudem inhibiert **33** die Proteinkinasen Chk1 und Chk2, sowie die mitogenaktivierende Proteinkinase MEK-1.<sup>[39]</sup> Diese Eigenschaften machen es zu einem potentiell interessanten Kandidaten in der Krebstherapie. Ebenso kann es mehrere entzündungssteigernde Zytokine durch die Inhibierung des NF- $\kappa$ B Transkriptors hemmen.<sup>[40]</sup> Dies macht Hymenialdisin ebenso zu einem vielversprechenden Wirkstoff gegen Arthritis. Ein weiterer prominenter Vertreter der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide ist das 1993 von Scheuer et al. aus *Stylotella agminata* isolierte hexazyklische Palau'amin (**34**).<sup>[41]</sup> Es weist starke immunsuppressive Wirkung ( $IC_{50} = <18$  ng/mL) und zytotoxische Eigenschaften gegen A549-Krebszellen ( $IC_{50} = 0.2$   $\mu$ g/mL) und P388-Zelllinien ( $IC_{50} = 0.1$   $\mu$ g/mL) auf. Die Darstellung dieses hoch funktionalisierten und mit acht Stereozentren versehenen Naturstoffs konnte 2010 von Baran et al. verwirklicht werden, nachdem ein jahrelanger Wettlauf um die Vollendung der ersten Totalsynthese entbrannt war.<sup>[42]</sup> Mittlerweile konnte eine zweite Totalsynthese von **34** von Tanino et al. veröffentlicht werden.<sup>[43]</sup>

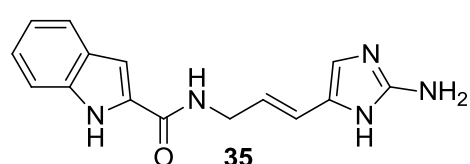
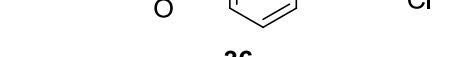


**Abbildung 7:** Strukturen der biologisch aktiven Naturstoffe (Z)-Hymenialdisin (**33**) und Palau'amin (**34**).

- 
- [38] D. Curman, B. Cinel, D. E. Williams, N. Rundle, W. D. Block, A. A. Goddarzi, J. R. Hutchins, P. R. Clarke, B. -B. Zhou, S. P. Lees-Miller, R. J. Andersen, M. Roberge, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 17914-17919.
- [39] D. Tasdemir, R. Mallon, M. Greenstein, L. R. Feldberg, S. C. Kim, K. Collins, D. Wojciechowicz, G. C. Mangalindan, G. P. Concepción, M. K. Harper, C. M. Ireland, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 529-532.
- [40] V. Sharma, T. A. Lansdell, G. Jin, J. J. Tepe, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3700-3703.
- [41] R. B. Kinnel, H. -P. Gehrken, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376-3377.
- [42] I. B. Seiple, S. Su, I. S. Young, C. A. Lewis, J. Yamaguchi, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1095-1098.
- [43] K. Namba, K. Takeuchi, Y. Kaihara, M. Oda, A. Nakayama, A. Nakayama, M. Yoshida, K. Tanino, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 9731/1-9731/9.



Auf der Suche nach biologisch aktiven Verbindungen hat in den letzten Jahren auch die Derivatisierung der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide an Bedeutung gewonnen. Ziel ist es bekannte Aktivitäten zu steigern, und Struktur-Wirkungsmechanismen zu verstehen.<sup>[44]</sup> Durch den Austausch der Pyrroleinheit gegen eine Indoleinheit in Verbindung **35**, sowie dem Einbau eines Phenyls in Derivat **36**, konnten zum Beispiel biologische Aktivitäten von Oroidinderivaten gegen HepG2 Krebszelllinien gesteigert werden (Abbildung 8). Die Naturstoffe **13**, **14** und **15** zeigten hingegen kaum eine nennenswerte apoptotische Aktivität.<sup>[45]</sup>

 <b>35</b>	<div>Verbindung</div> <div>Apoptose von HepG2-Zelllinien bei 50 <math>\mu</math>M [%]</div>
	Oroidin ( <b>13</b> ) 35 $\pm$ 10
	Hymenidin ( <b>14</b> ) 25 $\pm$ 9
	Clathrocin ( <b>15</b> ) 27 $\pm$ 19
 <b>36</b>	<b>35</b> 36 $\pm$ 17
	<b>36</b> 77 $\pm$ 8

**Abbildung 8:** Biologische Aktivitäten von Oroidinderivaten gegen HepG2-Krebszelllinien.

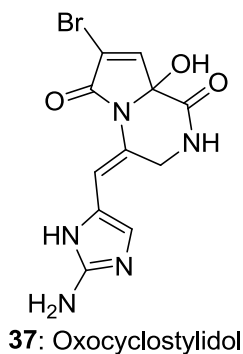
Eine interessante und ungewöhnliche Funktionalisierung findet sich in dem 2006 von Köck et al. charakterisierten Oxocyclostylidol (**37**, Abbildung 9).<sup>[46]</sup> Es konnte mit einer Ausbeute von 0.03% aus dem gefriergetrocknetem Material des karibischen Schwamms *Stylissa caribica* (29.5 mg aus 94.7 g) isoliert werden. Es besitzt als einziges der bislang entdeckten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide eine Hydroxypyrrolon-Teilstruktur und kann als oxidiertes Derivat von Cyclooroidin (**17**) angesehen werden. Ein synthetischer Zugang zu **37** wurde bislang nicht gefunden. Aufgrund der geringen isolierten Menge konnte noch keine signifikante biologische Aktivität für Oxocyclostylidol nachgewiesen werden. Es wurde lediglich eine schwache Wechselwirkung bei der zellularen Calcium-Homöostase mit PC12-Zellen aufgezeigt.<sup>[47]</sup> Zudem ist die absolute Konfiguration von **37** nicht bekannt.

[44] L. Dyson, A. D. Wright, K. A. Young, J. A. Sakoff, A. McCluskey, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1690-1699.

[45] T. Tomašič, D. Nabergoj, S. Vrbeč, N. Zidar, Ž. Jakopin, A. Žula, Ž. Hodink, M. Jukič, M. Anderluh, J. Ilaš, M. S. Dolenc, J. Peluso, G. Ubeaud-Séquier, C. D. Muller, L. P. Mašič, D. Kikelj, *Med. Chem. Commun.* **2015**, 6, 105-110.

[46] A. Grube, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1212-1214.

[47] U. Bickmeyer, A. Grube, K.-W. Klings, M. Köck, *Toxicon* **2007**, 50, 490-497.



**Abbildung 9:** Struktur des marinen Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**).

## 2.2 Biosynthese von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden

Die Biosynthese von Naturstoffen in marinen Organismen ist noch kaum erforscht. Die völlig andersartigen Umweltbedingungen im Gegensatz zu terrestrischen Quellen, wie die Anwesenheit von Wasser, ein pH-Wert von 7.5 und ein hoher osmotischer Druck haben dazu geführt, dass sich in marinen Organismen einzigartige Biosynthesewege entwickelt haben, um komplexe chemische Strukturen zu generieren. Die Anwesenheit von Halogenen oder Isocyaniden in isolierten marinen Verbindungen stellt eine strukturelle Divergenz zu terrestrischen Naturstoffen dar.<sup>[48]</sup>

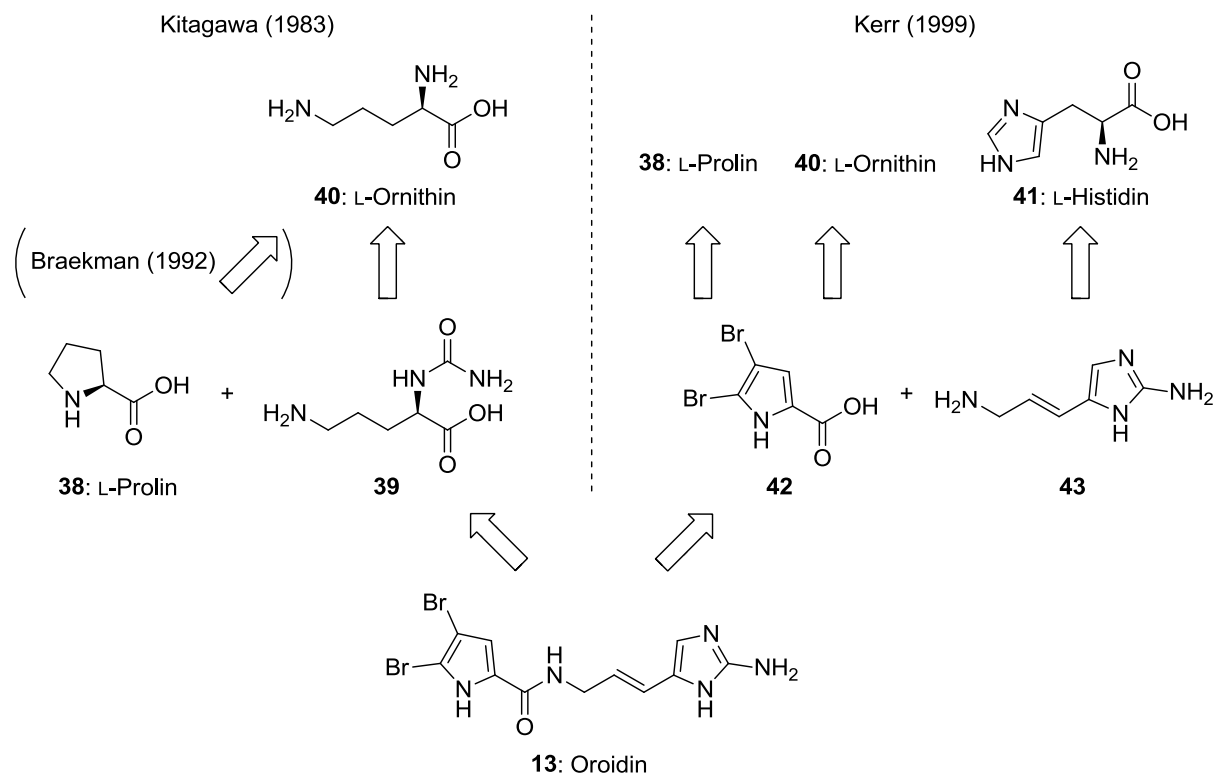
Die Hypothesen der Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stützen sich auf die Annahme, dass Oroidin (**13**) und die mono- und debromierten Analoga Hymenidin (**14**) und Clathrocin (**15**) die Schlüsselbausteine dieser Naturstofffamilie sind, aus denen sich alle weiteren Naturstoffe aufbauen lassen. Daraus wurden im Laufe der Jahre fünf Biosynthesewege postuliert, die von Aminosäuren ausgehen. Kitagawa et al. beschrieben 1983 die Aminosäuren L-Prolin (**38**) und N-Carbamoylornithin (**39**) als potentielle Vorstufen des Pyrrol- und Imidazolteils von Oroidin (**13**, Schema 8).<sup>[49]</sup> Einen ähnlichen Weg formulierten 1992 Braekman et al.,<sup>[50]</sup> die L-Ornithin (**40**) ebenfalls als Vorstufe von L-Prolin (**38**) vorschlugen und ihre Behauptung unter

[48] G. Genta-Jouve, O. P. Thomas, *Phytochem. Rev.* **2013**, 12, 425-434.

[49] I. Kitagawa, M. Kobayashi, K. Kitanaka, M. Kido, Y. Kyogoku, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2321-2328.

[50] J. -C. Braekman, D. Daloze, C. Stoller, R. W. M. van Soest, *Biochem. Syst. Ecol.* **1992**, 20, 417-431.

anderem auf lineare und zyklische Pyrrolderivate stützten, die vergesellschaftet vorkamen und aus *Pseudaxinyssa cantharella* isoliert worden waren.<sup>[51]</sup>



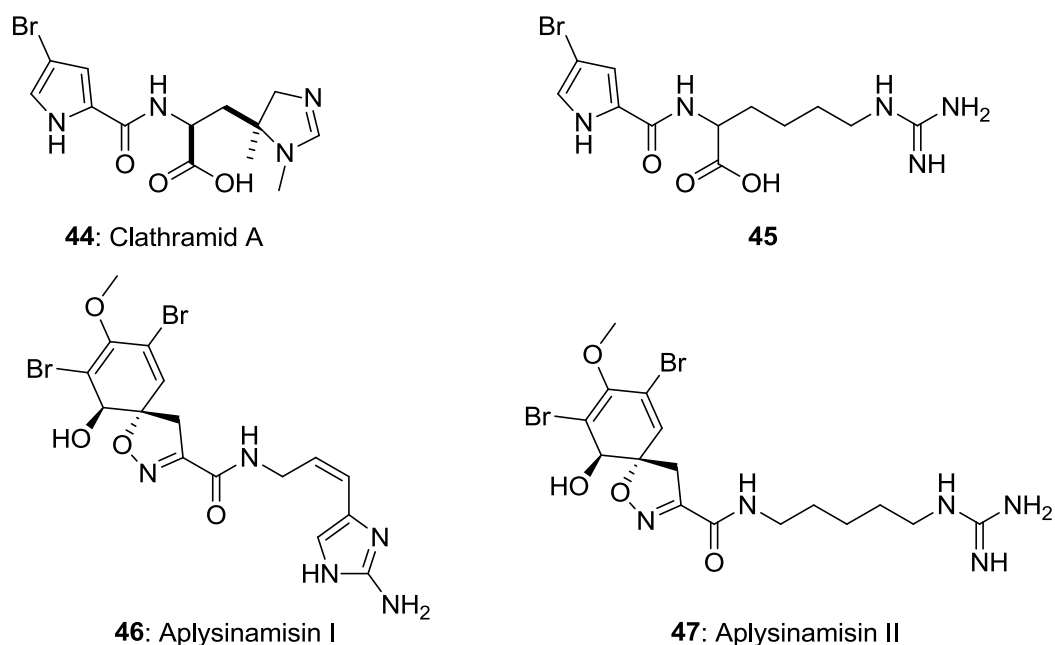
**Schema 8:** Postulierte Biosynthesewege zu Oroidin (13) von Kitagawa, Braekman und Kerr.

Kerr et al. führten 1999 die ersten biosynthetischen Experimente durch, in denen Zellkulturen des marinen Schwamms *Teichaxinella morchella* mit <sup>14</sup>C-markierten Aminosäuren inkubiert wurden.<sup>[52]</sup> Es konnte der Einbau von L-Prolin (38), L-Ornithin (40) und L-Histidin (41) in das Pyrrol-Imidazol-Alkaloid Stevensin (19) durch Radioaktivitätsmessungen bestätigt werden. Eine Beteiligung von L-Arginin (51) an der Biogenese wurde hingegen ausgeschlossen. Die Aminosäuren 38 und 40 könnten demnach Pyrrolcarbonsäure 42 liefern. L-Histidin (41) könnte durch oxidative Desaminierung, Reduktion der Carboxylgruppe und anschließender zweifacher Aminierung 2-Aminoimidazol 43 bilden, welches mit 42 zu 13 kondensiert. Der 1996 aus *Agelas clathrodes* isolierte Naturstoff Clathramid A (44, Abbildung 10) stützte den von Kerr beobachteten Einbau von L-Histidin, in dem eine zusätzliche C-Methylierung des Imidazols die fehlende Methylengruppe der Seitenkette liefern

[51] A. Ahond, M. B. Zurita, M. Colin, C. Fizames, P. Laboute, F. Lavelle, D. Laurent, C. Poupat, J. Pusset, M. Pusset, O. Thoison, P. Potier, C. R: Acad. Sci. Paris **1988**, 307, 145-148.

[52] P. Andrade, R. Willoughby, S. A. Pomponi, R. G. Kerr, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4775-4778.

könnte.<sup>[53],[54]</sup> Die Isolierung und Charakterisierung von 4-Brompyrrol-carboxyhomoarginin (**45**) aus *Agelas wiedenmayeri* lieferte einen möglichen Zwischenmetaboliten der Biosynthese.<sup>[55]</sup> In einem daraufhin postulierten Biosyntheseweg von Lindel et al. wurde die Möglichkeit einer Guanidinylierung von L-Lysin (**48**) zu L-Homoarginin (**49**) beschrieben, welches durch Hydroxylierung zu  $\delta$ -Hydroxyhomoarginin (**50**) reagieren könnte (Schema 9).<sup>[54]</sup> Die Guanidineinheit wäre die Vorstufe des späteren 2-Aminoimidazols. Die Pyrrol-Teilstruktur würde ebenso auf L-Prolin (**38**) zurückgehen. Dieser Vorschlag wurde zusätzlich auf die angenommene, enge biosynthetische Verwandtschaft der 1993 isolierten Alkaloide Aplysinamisin I und II (**46**, **47**) gestützt, welche die gleiche Guanidin- bzw. Imidazolstruktur aufweisen.<sup>[56]</sup>



**Abbildung 10:** Strukturen der möglichen biosynthetischen Zwischenmetaboliten **44** und **45**, sowie der biosynthetisch verwandten Strukturen der Aplysinamisine **46** und **47**.

Ein alternativer Vorschlag zur Biogenese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide stammt von Al-Mourabit et al. und wurde 2006 vervollständigt.<sup>[57],[58]</sup> Er beschreibt die bi- und trizyklischen Verpacamide A-C (**52-54**) und Dispacamid A (**20**) als Vorstufen von Oroidin (**13**). Eine Kondensationsreaktion von L-Prolin (**38**) und L-Arginin (**51**) würde

[53] F. Cafieri, E. Fattorusso, A. Mangoni, O. Taglilatelata-Scafati, *Tetrahedron* **1996**, 52, 13713-13720.

[54] T. Lindel, M. Hochgürtel, M. Assmann, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1566-1569.

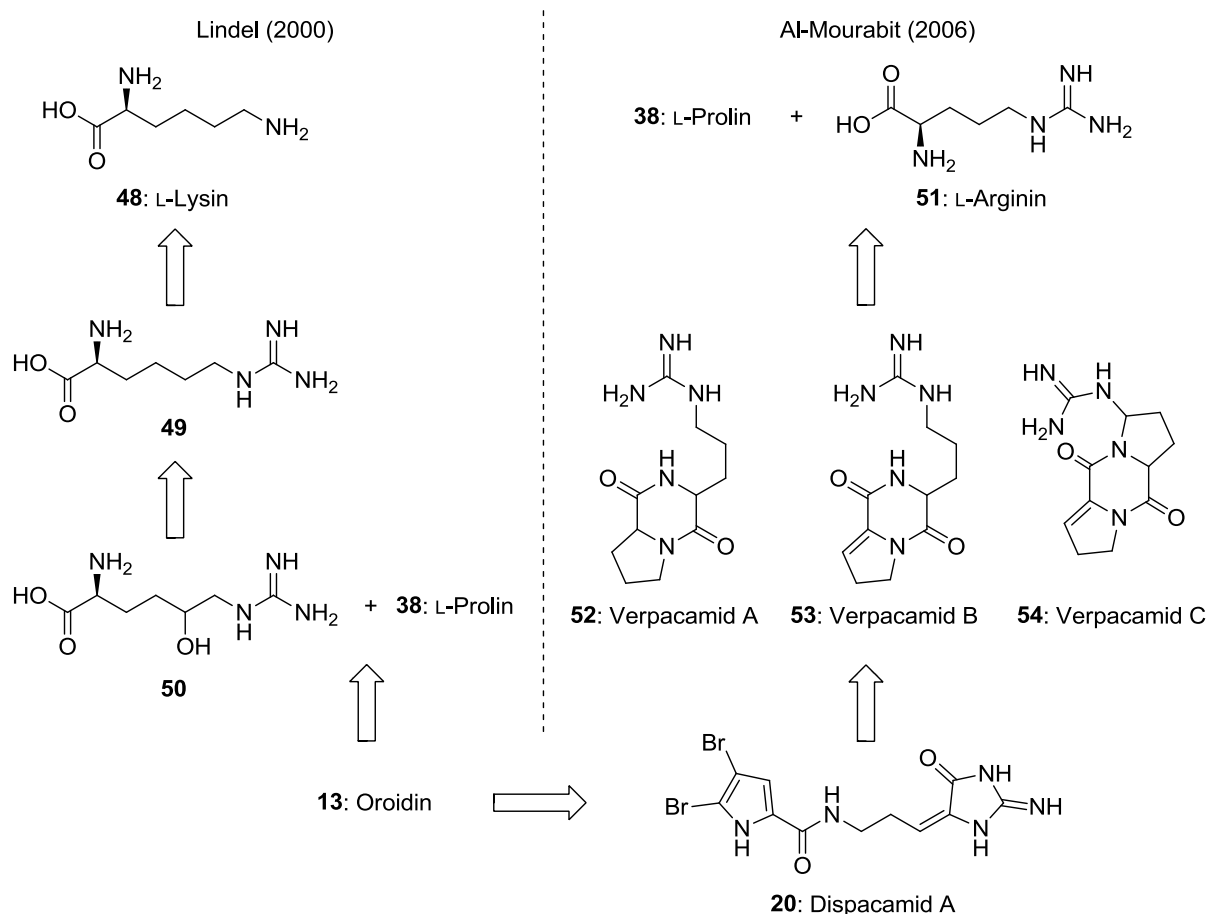
[55] M. Assmann, E. Lichte, R. W. M. van Soest, M. Köck, *Org. Lett.* **1999**, 1, 455-457.

[56] A. D. Rodríguez, I. C. Pina, *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 907-914.

[57] N. Travert, A. Al-Mourabit, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10252-10253.

[58] C. Vergne, N. Boury-Esnault, T. Perez, M. -T. Martin, M. -T. Adeline, E. T. H. Dau, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2421-2424.

demnach die Verpacamide bilden. Diese Diketopiperazine könnten unter oxidativer Ringöffnung, Aromatisierung zu Pyrrol, sowie einer Guanidinumlagerung zu **20** reagieren. Die Guanidineinheit wurde erneut als biosynthetische Vorstufe der 2-Aminoimidazoleinheit angesehen. Dispacamid A (**20**) wäre somit der direkte Vorläufer zu Oroidin (**13**).



**Schema 9:** Vorschläge zur Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide nach Lindel und Al-Mourabit.

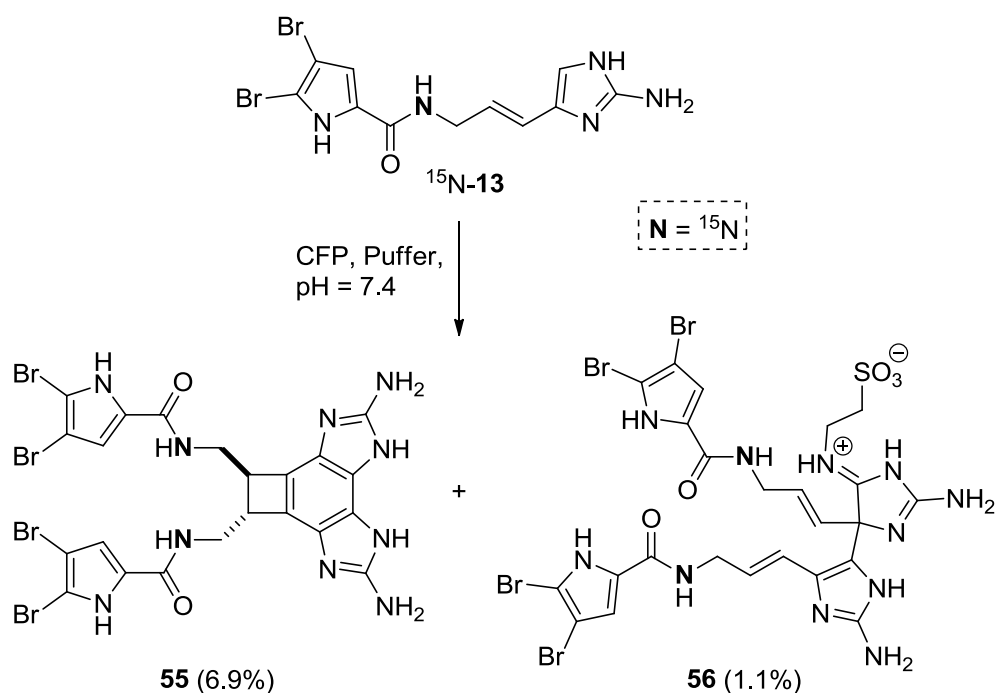
Neueste Forschungen von Genta-Jouve et al. untersuchten in Fütterungs-experimenten alle hier postulierten beteiligten L-Aminosäuren.<sup>[59],[48]</sup> Die <sup>14</sup>C-markierten Aminosäuren **38**, **40**, **41**, **48** und **51** wurden unter *ex situ* Bedingungen in geringen Konzentrationen (~1 µg/L) dem gesamten Organismus des Schwamms *Axinella damicornis* zur Verfügung gestellt. Dies stellte eine naturgetreuere Reaktionsführung als die Fütterungsexperimente nach Kerr et al. dar.<sup>[52]</sup> Nach der Metabolismusphase von 13 Tagen wurde der Schwamm gefriergetrocknet und extrahiert. Nach mehreren Reinigungsschritten wurde die

[59] G. Genta-Jouve, N. Cachet, S. Holderith, F. Oberhänsli, J.-T. Teyssié, R. Jeffree, A. Al-Mourabit, O. -P. Thomas, *ChemBioChem* **2011**, 12, 2298-2301.

$\beta$ -Strahlung des isolierten **13** gemessen. Dabei wurde festgestellt, dass L-Prolin (**38**) und L-Lysin (**48**) in großen Mengen in **13** enthalten waren. Es wurden ebenso geringere Anteile von L-Arginin (**51**) und L-Ornithin (**40**) gefunden. Dies wurde allerdings mit dem Harnstoffzyklus begründet, indem **51** und **40** in **38** umgewandelt werden können. Ein Einbau von L-Histidin (**41**) wurde nicht beobachtet. Diese Ergebnisse lieferten einen experimentellen Nachweis für die von Lindel et al. aufgestellte Hypothese zur Biosynthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, welche daraufhin von Genta-Jouve et al. verfeinert wurde.<sup>[48]</sup> Ziel zukünftiger Forschungen wird es sein, postulierte Zwischenprodukte zu identifizieren und nachzuweisen, um einen vollständigen Biogeneseweg der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide beschreiben zu können. Ausgehend von Oroidin (**13**) können durch verschiedenste Zyklisierungs- und Dimerisierungsmodi komplexe Vertreter dieser Naturstofffamilie erhalten werden. Einen vielversprechenden Ansatz zur Aufklärung dieser Post-Oroidin-Biosynthese lieferten Romo et al. durch die Dimerisierung von <sup>15</sup>N-markiertem Oroidin (<sup>15</sup>N-**13**) in zellfreien Enzymsystemen (Schema 10).<sup>[60]</sup> Die Enzyme wurden aus den karibischen Schwämmen *Agelas sceptrum* und *Stylissa caribica* gewonnen. Dazu wurde anschließend das synthetische Oroidin **13** hinzugegeben und in einer Pufferlösung für 1 h bei RT gerührt. Nach mehreren Aufarbeitungs- und Chromatographieschritten konnten die markierten, dimerisierten Naturstoffe **55** und **56** in geringen Ausbeuten erhalten werden.

---

[60] E. P. Stout, B. I. Morinaka, Y.-G. Wang, D. Romo, T. Molinski, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 527-530.



**Schema 10:** Enzymkatalysierte Dimerisierungsreaktionen von  $^{15}\text{N}$ -markiertem Oroidin ( $^{15}\text{N}$ -13).

Die erforderliche oxidative C-C-Bindungsknüpfung scheint nur in Schwämmen aufzutreten, die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide produzieren. Bei zellfreien Enzympräparationen von Schwämmen, die diese Alkaloide nicht bilden, fand keine Dimerisierung statt.<sup>[61]</sup> Bei der Aufklärung der Post-Oroidin-Biosynthese können biomimetische Reaktionen helfen, bei denen Pyrrol-Imidazol-Alkaloide direkt in andere überführt werden können. Ein Einblick dazu ist in Kapitel II.2.4 gegeben.

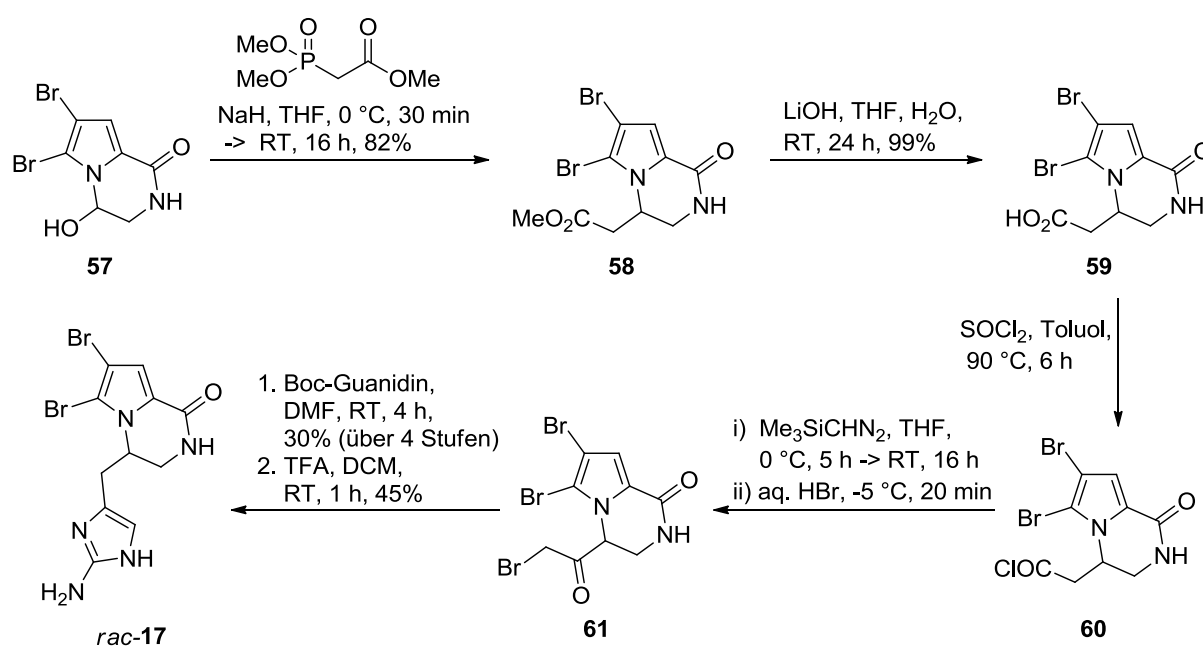
## 2.3 Totalsynthesen von Cyclooroidin

Zyklisierte, monomere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, besonders das Cyclooroidin-Grundgerüst, sind von entscheidender Bedeutung für diese Arbeit. Sie können als Vorstufen des Oxocyclostylidols (**37**) angesehen werden und dienen zur Inspiration der im Ergebnisteil berichteten Synthesen. Die ersten Synthesen stützten sich auf den kleinen marinen Naturstoff Longamid A (**57**), der mit anderen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden vergesellschaftet vorkommt und das gleiche bityklische Ringsystem wie Cyclooroidin (**17**) besitzt.<sup>[62]</sup> Die fehlende 2-Aminoimidazol-Teilstruktur macht **57** zu einer potentiellen synthetischen Vorstufe von **37**. (S)-Cyclooroidin (**17**) wurde 2000

[61] E. P. Stout, Y.-G. Wang, D. Romo, T. Molinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4877-4881.

[62] F. Cafieri, E. Fattorusso, A. Mangoni, O. Tagliatela-Scafati, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7893-7896.

von Taglialatela-Scafati et al. aus dem Schwamm *Agelas oroides* isoliert. Die optische Aktivität des Naturstoffs betrug  $[\alpha]_D = -12$  ( $c = 0.02$ , MeOH), was auf eine stereoselektive Biosynthese hindeutet.<sup>[63]</sup> Es konnte erstmals 2005 von Papeo et al. racemisch dargestellt werden (Schema 11).<sup>[64]</sup> Der erste Syntheseabschnitt ähnelt der zuvor bereits bekannten Synthese zum Longamid A (**57**), welche von Banwell et al. 1999 veröffentlicht wurde.<sup>[65]</sup> **57** wurde mit Trimethylphosphonoacetat in einer Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE) zum Methylester **58** umgesetzt. Anschließend Verseifung zu Carbonsäure **59** und Aktivierung mit Thionylchlorid lieferte das Säurechlorid **60**. Dieses wurde mit TMS-Diazomethan zum Diazoketon, und in wässriger Bromwasserstoffsäure zum Bromketon **61** umgesetzt. Dieses als instabil bezeichnete Zwischenprodukt wurde direkt mit Boc-Guanidin behandelt. Anschließend saure Entschützung lieferte *rac*-Cyclooroidin (*rac*-**17**) in zufriedenstellender Ausbeute. Die Synthese besitzt eine Gesamtausbeute von 10% über 9 lineare Stufen.



**Schema 11:** Erste Totalsynthese von *rac*-Cyclooroidin (*rac*-**17**) nach Papeo.

Pelloux-Léon et al. verfolgten fast zur selben Zeit einen ähnlichen Ansatz. Ihnen gelang nur ein Jahr später die erste enantioselektive Synthese von (*S*)-Cyclooroidin (**17**, Schema 12).<sup>[66]</sup> Ausgehend vom Asparaginsäuremethylester (**62**) konnte

[63] E. Fattorusso, O. Taglialatela-Scafati, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9917-9922.

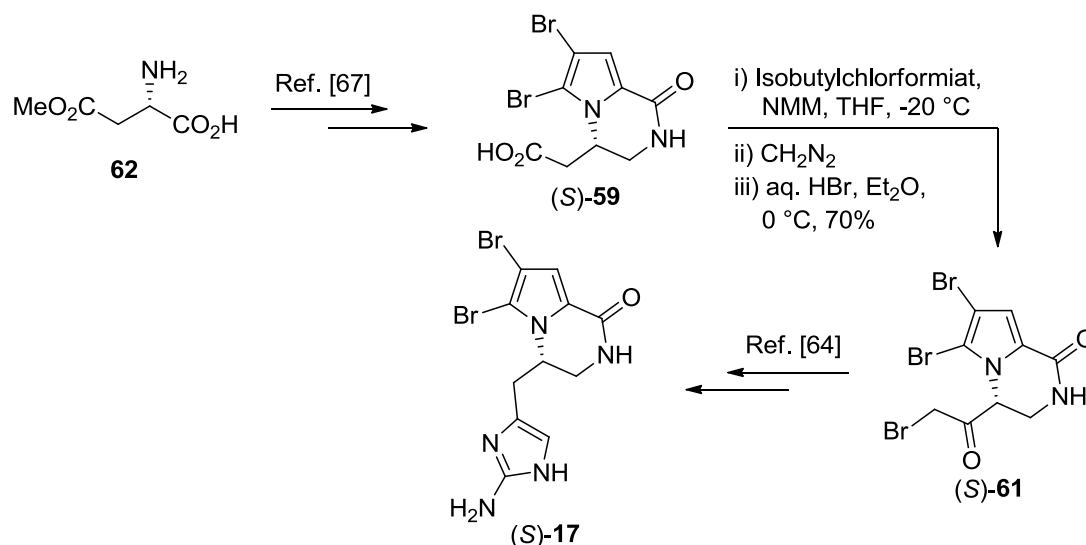
[64] G. Papeo, M. A. Gómez-Zurita Frau, D. Borghi, M. Varasi, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8635-8638.

[65] M. G. Banwell, A. M. Bray, A. C. Willis, D. J. Wong, *New. J. Chem.* **1999**, 23, 687-690.

[66] J. Patel, N. Pelloux-Léon, F. Minassian, Y. Vallée, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5561-5563.



Longamid B (**59**) enantiomerenrein dargestellt werden.<sup>[67]</sup> Die enthaltene Stereoinformation konnte somit schon vom Edukt geliefert werden. Anschließend berief man sich auf die von Papeo et al. zuvor beschriebene Syntheseroute. Verbindung (*S*)-**59** wurde hier unter Verwendung von Isobutylchlorformiat zum gemischten Anhydrid umgesetzt und dann mit Diazomethan und wässriger Bromwasserstoffsäure zum Bromketon (*S*)-**61** umgesetzt. Die letzten Schritte zu (*S*)-Cyclooroidin (**17**) verlaufen analog zu denen von Papeo.<sup>[64]</sup>



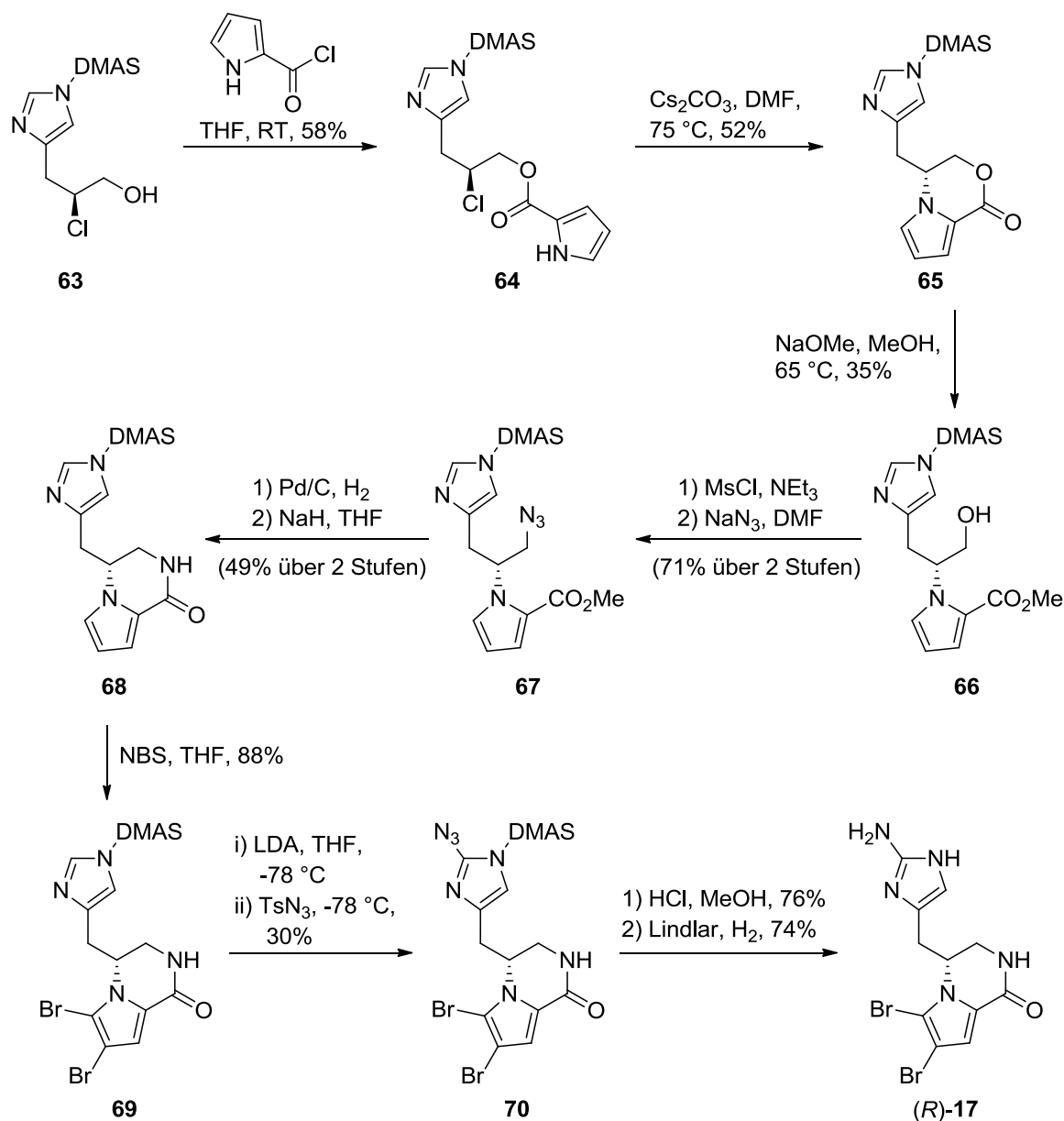
**Schema 12:** Totalsynthese von (*S*)-Cyclooroidin (**17**) nach Pelloux-Léon.

Diese zwei Syntheseansätze bedienen sich zunächst des Aufbaus des bizyklischen Ringsystems, die Installation der 2-Aminoimidazoleinheit erfolgte zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Synthese. Ein anderer, oft verwendeter Ansatz in der Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zum Aufbau des 2-Aminoimidazols wurde von Lovely et al. 2010 zur Synthese des natürlich nicht vorkommenden (*R*)-Cyclooroidins ((*R*)-**17**) verwendet (Schema 14).<sup>[68]</sup> Die Synthese begann mit dem von Histidin abgeleiteten Chlorhydrin **63**. Dabei wurde die Imidazoleinheit als DMAS (Dimethylaminosulfonyl)-geschützter Baustein direkt zu Beginn der Synthese eingesetzt. Acylierung zum Pyrrolester **64** und anschließende intramolekulare, basische Zyklisierung lieferte das bizyklische Lacton **65**. Ringöffnung durch Natriummethanolat ergab den Hydroxymethylester **66** in mäßiger Ausbeute. Danach wurde die Hydroxygruppe durch Mesylchlorid aktiviert und zum Azid **67** umgesetzt. Reduktion zum Amin und Deprotonierung ergab **68**, welches bereits das bizyklische

[67] J. Patel, N. Pelloux-Léon, F. Minassian, Y. Vallée, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9081-9084.

[68] S. Mukherjee, R. Sivappa, M. Yousufuddin, C. J. Lovely, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4940-4943.

Grundgerüst von **17** darstellte. Die fehlende Bromierung am Pyrrol konnte durch NBS zu **69** erfolgen. Die Fertigstellung des 2-Aminoimidazols begann mit der Azidierung der Imidazol-2-Position (**70**), abschließend wurde dieses reduziert und die DMAS-Schutzgruppe sauer abgespalten, wodurch (*R*)-Cyclooroidin ((*R*)-**17**) erhalten wurde.

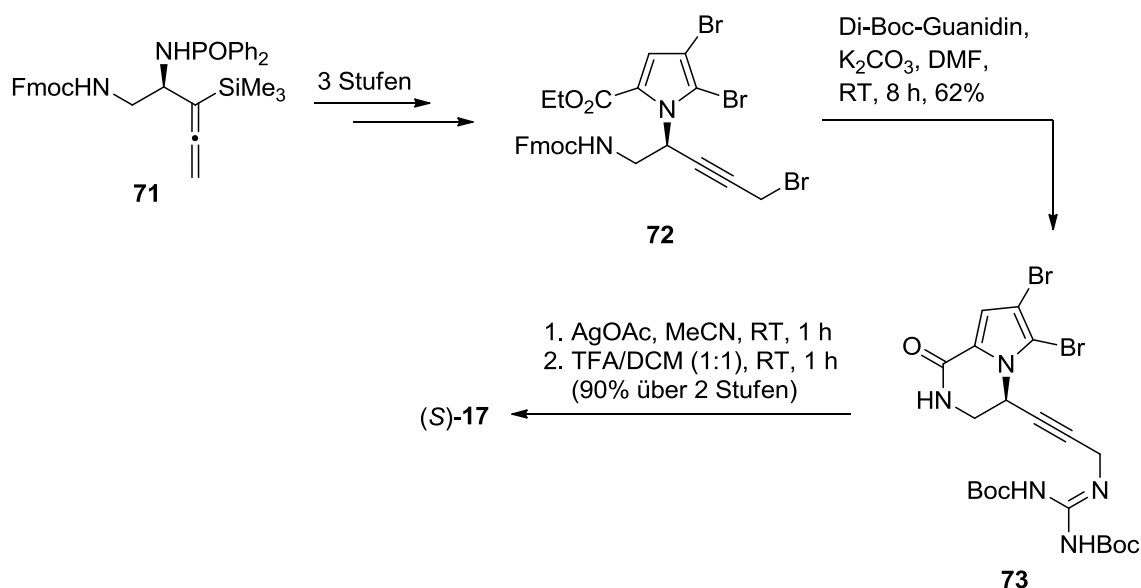


**Schema 13:** Synthese des natürlich nicht vorkommenden (*R*)-Cyclooroidin ((*R*)-**17**) nach Lovely.

Die neueste enantioselektive Synthese von (*S*)-**17** konnte 2014 von Hoveyda et al. publiziert werden (Schema 14).<sup>[69]</sup> Die eigentliche Arbeit beschäftigte sich mit der katalytischen und enantiomerenreinen Darstellung von trimethylsilylierten Homoallenylamiden. Diese wurden mit einem NHC-Kupfer-Bor-Katalysatorsystem generiert. So konnte ausgehend von dem dargestellten *N*-Phosphinoylimin **71** in drei

[69] N. W. Mszar, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3362-3365.

Stufen das Pyrrol **72** erhalten werden. Dieses konnte in einem Schritt durch die Behandlung mit Base und Di-Boc-Guanidin zum gewünschten Bizyklus **73** umgesetzt werden. Dieser stellte wieder den Vorläufer des fehlenden 2-Aminoimidazols dar, welches hier durch eine silbervermittelte Hydroaminierung am Alkin gebildet wurde. Abschließende saure Entschützung der Boc-Gruppen lieferte (*S*)-**17** in einer Gesamtausbeute von 6% über 11 Stufen.



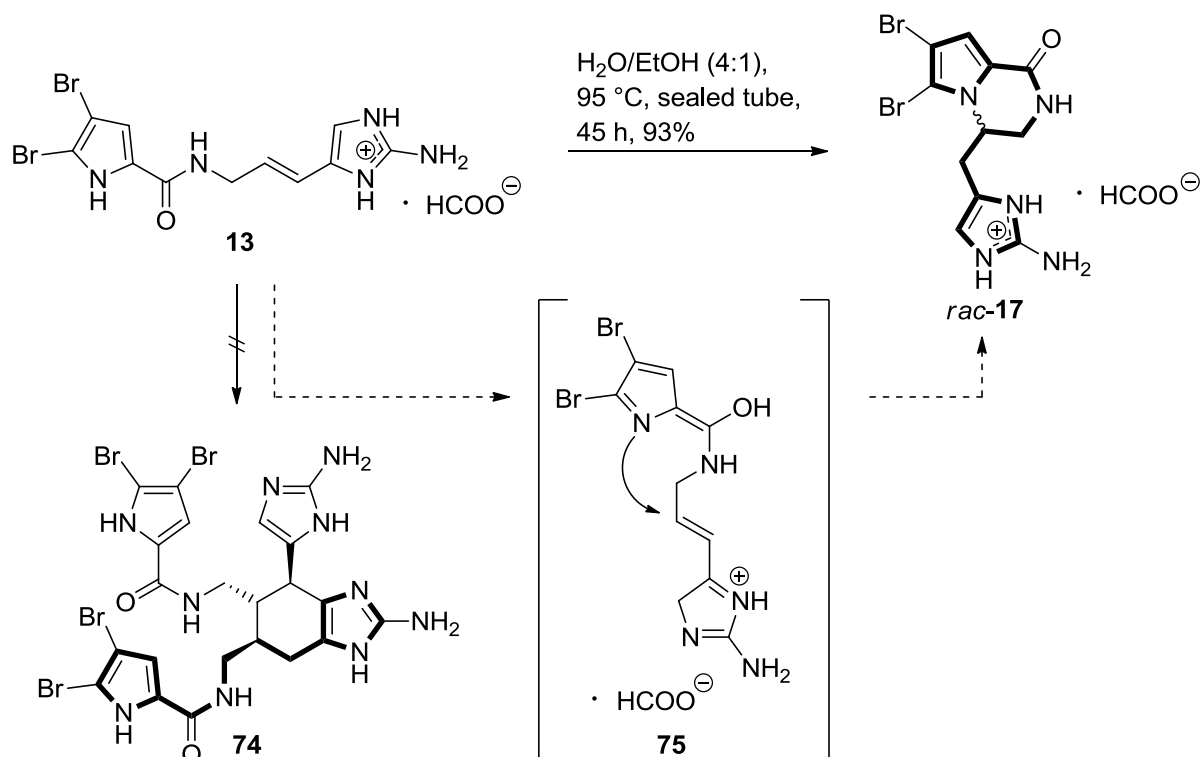
**Schema 14:** Synthese von (*S*)-Cyclooroidin (**17**) nach Hoveyda.

## 2.4 Direkte Überführung von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden in weitere Naturstoffe - erste Syntheseansätze zu Oxocyclostylidol (**37**)

Direkte Umwandlungen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sind in der Synthese selten und noch nicht gut erforscht, obwohl Oroidin (**13**) in der Natur die Hauptverbindung dieser Substanzklasse darstellt und das Grundgerüst komplexerer Naturstoffe liefert. Biomimetische Umwandlungen enthalten auch entscheidende Hinweise zu möglichen biosynthetischen Wegen, die von Oroidin ausgehen können. Das erste Beispiel, in dem ein monomeres Pyrrol-Imidazol-Alkaloid durch Zyklisierung in ein anderes überführt werden konnte, war die Darstellung von *rac*-Cyclooroidin (*rac*-**17**) aus **13** durch Lindel et al. (Schema 15).<sup>[70]</sup> Die Reaktion erfolgte durch Erhitzen in einem protischen Lösungsmittel, hier ein Wasser-Ethanol Gemisch, in einem Überdruckgefäß. Dies gelang mit sehr guten Ausbeuten und war die bevorzugte

[70] C. Pöverlein, G. Breckle, T. Lindel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 819-821.

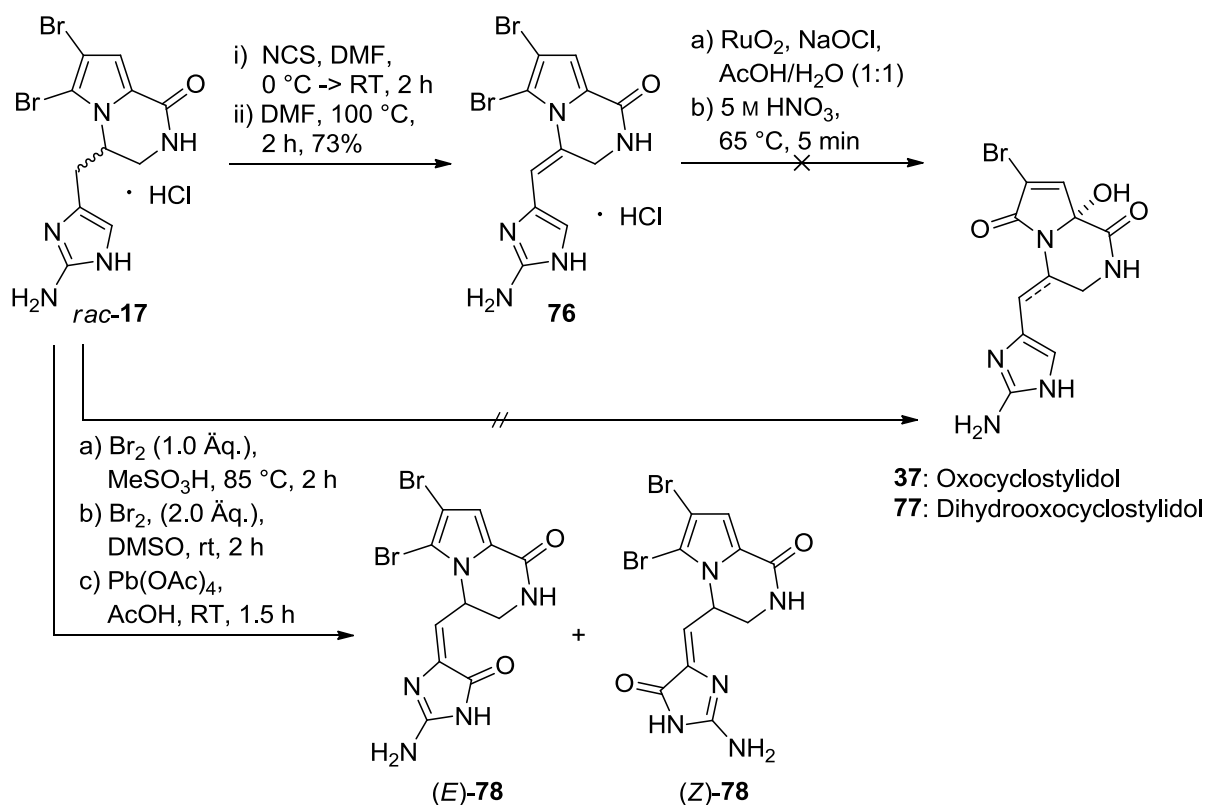
Reaktion anstelle einer Dimerisierung unter diesen Bedingungen mittels einer Diels-Alder-Reaktion zum Dibromageliferin (**74**), welche ebenfalls als möglich erachtet wurde. Als Zwischenstufe der Zyklisierung wurde das Azafulven **75** angenommen, durch welches sich der Sechsring durch nukleophilen Angriff bilden kann.



**Schema 15:** Direkte Umwandlung von Oroidin (**13**) in das zyklisierte Cyclooroidin (*rac*-**17**).

Arbeiten zur direkten Überführung von Cyclooroidin (**17**) in Oxocyclostylidol (**37**) oder das dihydrierte Derivat **77** scheiterten und sind in Schema 16 dargestellt. Moldovan konnte über eine Chlorierung-Dehydrochlorierung zwar die erforderliche Doppelbindung zu **76** installieren, jedoch misslangen alle Versuche, die Pyrrol- zu einer Hydroxypyrrolon-Teilstruktur zu oxidieren. Verschiedene Oxidationsmittel wurden getestet, jedoch reagierte bevorzugt das 2-Aminoimidazol zum Imidazolol **78** als *E/Z*-Isomerengemisch.<sup>[71]</sup>

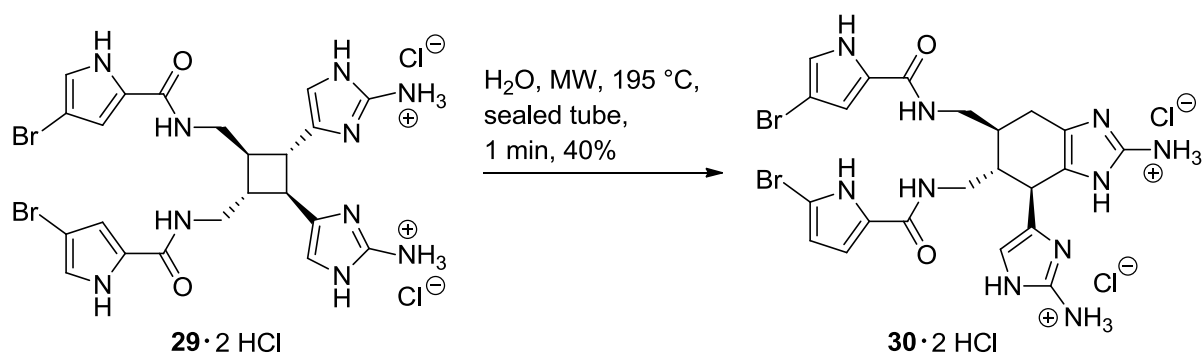
[71] R.-P. Moldovan, Dissertation **2011**, TU Braunschweig.



**Schema 16:** Syntheseversuche zu Oxocyclostylidol (**37**) und Dihydrooxocyclostylidol (**77**) nach Moldovan.

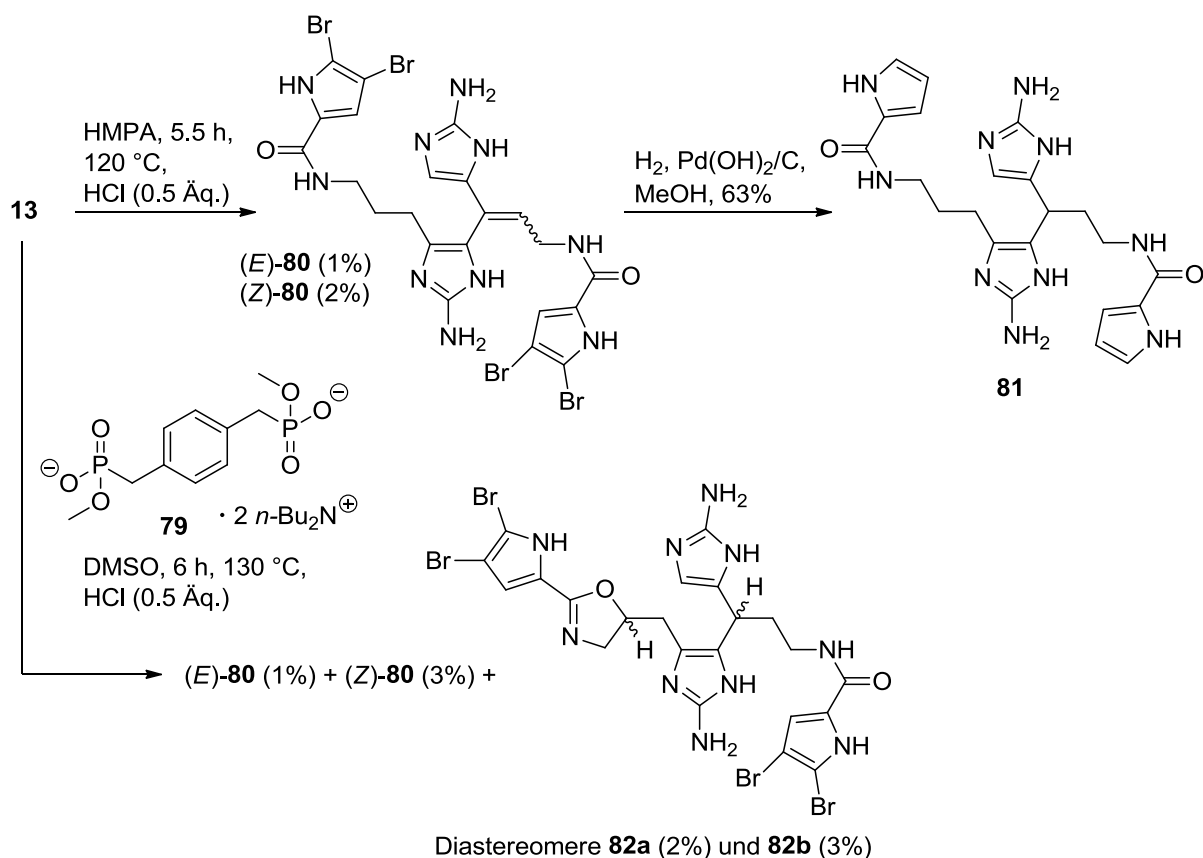
Baran et al. konnten bereits 2004 eine Umwandlung des dimeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloids Sceptrin (**29**) unter erhöhtem Druck und hoher Temperatur zu Ageliferin (**30**) zeigen (Schema 17).<sup>[72]</sup> Längere Reaktionszeiten als 90 Sekunden führten bereits zur vollständigen Zersetzung der Reaktanden. Auch der Einsatz der Synthesemikrowelle war hier essentiell, da die Reaktion ohne Mikrowelle nur Zersetzungsprodukte und unreaktiertes Edukt aufwies. Ein plausibler Vorschlag des Mechanismus war, dass die Reaktion durch eine thermisch induzierte Umlagerung erfolgt, indem sich der Cyclobutanring von **29** zum Fünfring öffnet und mit dem benachbarten 2-Aminoimidazol einen *spiro*-Bizyklus bildet. Durch erneute Umlagerung und Tautomerisierung kann **30** gebildet werden.

[72] P. S. Baran, D. P. O'Malley, A. L. Zografos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2674-2677.



**Schema 17:** Biomimetische Umwandlung von Scephtrin (**29**) zu Ageliferin (**30**) nach Baran.

Den letzten bekannten synthetischen Ansatz zur Dimerisierung von offenkettigen, monomeren Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden unternahmen Al-Mourabit et al. 2013.<sup>[73]</sup> Es wurden die auf Guanidin und Amide chelatisierend wirkenden Agenzien HMPA und ein Diphosphonatsalz (**79**) eingesetzt, um eine Homodimerisierung von Oroidin (**13**) zu initiieren (Schema 18).



**Schema 18:** Homodimerisierungsreaktionen von Oroidin (**13**) nach Al-Mourabit.

[73] C. Lejeune, H. Tian, J. Appenzeller, L. Ermolenko, M.-T. Martin, A. Al-Mourabit, *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 903-908.

Aus den entstandenen, komplexen Reaktionsmischungen konnte unter beiden Bedingungen das dimere Produkt **80** als *E/Z*-Isomerengemisch mittels HPLC isoliert werden. Die Ausbeuten lagen jeweils unter 3%. Durch anschließende Hydrierung wurde nicht nur die Doppelbindung gesättigt, sondern auch die Pyrroleinheiten debromiert. Somit konnte das Naturstoffderivat Debromnagelamid D (**81**) synthetisiert werden. Weiterhin konnten aus der Reaktion mit Diphosphonat **79** die dimeren Diastereomere **82a** und **82b** isoliert werden. Eine genauere Strukturaufklärung konnte aufgrund zu geringer erhaltener Mengen nicht erfolgen. Mit dem gebildeten Oxazolin besitzen diese Strukturen das Kohlenstoffgrundgerüst des Nagelamid R. Bei Dimerisierungsversuchen mit nicht bromiertem Clathrocin (**15**) wurden ausschließlich symmetrische Produkte in geringen Ausbeuten gebildet, welche bislang nicht als Naturstoffe isoliert wurden. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Bromierungsgrad der Pyrroleinheit auch bei der Biosynthese komplexer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide einen entscheidenden Einfluss hat. Gleichwohl wurde auch hier gezeigt, dass aus **13** komplexere Strukturen, die Grundgerüste einiger Nagelamide, aufgebaut werden können. Um direkte Reaktionen zu erzeugen, die von einem Naturstoff zum nächsten führen, ist es notwendig geeignete Methoden zu entwickeln, die auch bei Reaktionen mit geringen Ausbeuten einen Hinweis auf die entstehenden Produkte liefern. Eine Möglichkeit ist die Markierung von Substrukturen und Naturstoffen mit Fluor. Durch  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie können entstehende Produkte schnell detektiert werden. Die Vorteile dieser Fluorsonden werden vor allem in der Protein- und Wirkstoffchemie eingesetzt. Der  $^{19}\text{F}$ -Kern besitzt eine natürliche Häufigkeit von 100% bei 83% Empfindlichkeit (verglichen mit dem  $^1\text{H}$ -Kern) und existiert nicht in natürlichen Proteinen. Somit ergeben sich keine Störsignale und eine schnelle und sichere Detektierbarkeit von fluorierten Verbindungen.<sup>[74]</sup>

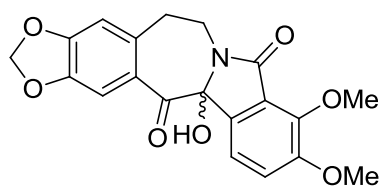
## 2.5 Hydroxypyrrolone – Bekannte Naturstoffe und Synthesen

Eine 5-Oxypyrrolon-Teilstruktur konnte bislang in mehreren Naturstoffen vorgefunden werden. Eine 5-Acyl-5-oxypyrrolon-Teilstruktur ist hingegen seltener zu finden. Abbildung 11 zeigt die wenigen Beispiele von Naturstoffen, die bisher isoliert und charakterisiert werden konnten und diese Funktionalität tragen. Das oxidierte Pyrrol-

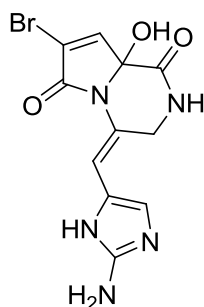
---

[74] M. A. Danielson, J. J. Falke, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1996**, 25, 163-195.

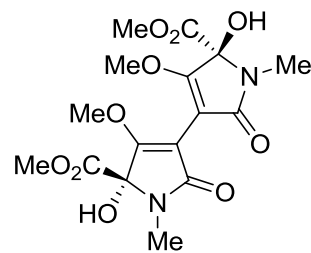
Imidazol-Alkaloid Oxocyclostylidol (**37**) wurde schon in Kapitel II.2.1 genauer betrachtet.



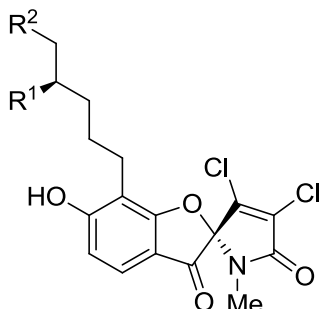
**83:** Chilenin



**37:** Oxocyclostylidol



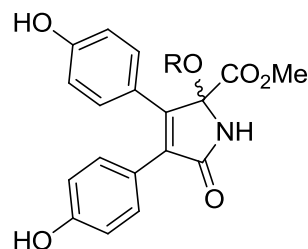
**84:** Isochrysohermidin



**85:** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me, Armeniaspirol A

**86:** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, Armeniaspirol B

**87:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, Armeniaspirol C



**88:** R = H, lanthellidon A

**89:** R = Et, lanthellidon B

**Abbildung 11:** Strukturen von Naturstoffen mit 5-Acyl-5-Oxypyrrolon-Teilstruktur.

Am längsten bekannt ist das 1982 isolierte Aporhoeadan-Alkaloid Chilenin (**83**), welches eine oxidierte Isoindoleinheit besitzt.<sup>[75]</sup> Es wurde aus dem chilenischen Berberitzengewächs *Berberis empetrifolia* Lam. gewonnen und mittlerweile auch in anderen Gewächsen dieser Gattung nachgewiesen.<sup>[76],[77]</sup> Es besitzt schwache zytotoxische Aktivitäten gegen Lungen-, Darm-, Nasenrachen- und Prostatakrebszelllinien (IC<sub>50</sub> = 15.7 – 33.4 μM).<sup>[78]</sup> Die erste vollständige Totalsynthese konnte 1989 veröffentlicht werden.<sup>[79]</sup> Zwei Hydroxypyrrolonfunktionalitäten besitzt der DNA-Vernetzer Isochrysohermidin (**84**). Er wurde aus dem Wolfsmilchgewächs *Mercurialis leiocarpa* isoliert.<sup>[80],[81]</sup> Eine relativ neue Naturstoffgruppe stellen die Armeniaspirole A-C (**85**, **86** und **87**) dar. Sie wurden 2012 aus *Streptomyces armeniacus* isoliert und charakterisiert. Die enthaltene Oxypyrrolonstruktur ist in

[75] V. Fajardo, V. Elango, B. K. Cassels, M. Shamma, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 39-42.

[76] E. Valencia, I. Weiss, S. Firdous, A. J. Freyer, M. Shamma, A. Urzúa, V. Fajardo, *Tetrahedron* **1984**, 40, 3957-3962.

[77] R. Suau, R. Rico, J. M. López-Romero, F. Nájera, A. Cuevas, *Phytochemistry* **1998**, 49, 2545-2549.

[78] T.-W. Maung, U.S. Patent 20070298132, **2007**.

[79] F. G. Fang, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2747-2750.

[80] Y. Masui, C. Kawabe, K. Matsumoto, K. Abe, T. Miwa, *Phytochemistry* **1986**, 25, 1470-1471.

[81] K. Abe, T. Okada, Y. Masui, T. Miwa, *Phytochemistry* **1989**, 28, 960.



einen Spirozyklus integriert. Erste Bioaktivitätsstudien zeigten hohe *in vitro* Aktivitäten gegen eine Vielzahl von Gram-positiven Bakterien, so dass die Grundstruktur dieser Verbindungen ein lohnendes Ziel für die Antibiotikaforschung darstellt.<sup>[82]</sup> Die racemischen lanthellidone A und B (**88** und **89**) sind wie **37** marinen Ursprungs. Sie wurden aus dem australischen Schwamm *lanthella basta* isoliert und kommen dort mit nicht oxidierten Pyrrolanaloga vergesellschaftet vor. Diese könnten wie bei den Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden biosynthetische Vorstufen der oxidierten Verbindungen **88** und **89** sein, wobei eine nicht stereoselektive Sauerstoffaddition angenommen wird. Biologische Aktivitäten konnten bei **88** und **89** bislang nicht nachgewiesen werden, obwohl die untersuchten Verbindungen als potentielle  $\beta$ -Sekretase-Inhibitoren für einen Therapieansatz der Alzheimerkrankheit gehandelt wurden.<sup>[83]</sup>

Hydroxypyrrolone können auf diversen Wegen dargestellt werden. Eine direkte Umwandlung von Pyrrolen zu Hydroxypyrrolonen ist in der Naturstoffforschung, insbesondere der der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide und dem Zielmolekül Oxocyclostylidol (**37**), von großem Interesse, da die Pyrrol-Derivate als biosynthetische Vorstufen angesehen werden können. Am besten untersucht und zumeist angewendet wird Singulett-Sauerstoff ( $^1\text{O}_2$ ).<sup>[84]</sup>  $^1\text{O}_2$  kann chemisch, zum Beispiel durch die Reaktion von Peroxiden und Hypochloriten, oder photosensibilisiert durch die Bestrahlung von stabilem Triplett-Sauerstoff erzeugt werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass eine direkte Umwandlung durch quantenmechanische Auswahlregeln verboten ist. Somit muss ein Photosensibilisator, meist ein aromatischer Farbstoff wie Bengalrosa (**90**), zugesetzt werden, der die einfallende Energie absorbieren und dann an den Triplett-Sauerstoff wieder abgeben kann. Dadurch entstehen zwei angeregte, kurzlebigen Zustände des Sauerstoffs, in denen die Elektronen der  $\pi^*$ -Orbitale antiparallelen Spin besitzen und gepaart in einem Orbital vorliegen (1. angeregter Zustand), oder antiparallel in beiden  $\pi^*$ -Orbitalen (2. angeregter Zustand, siehe Abbildung 12).<sup>[85]</sup>

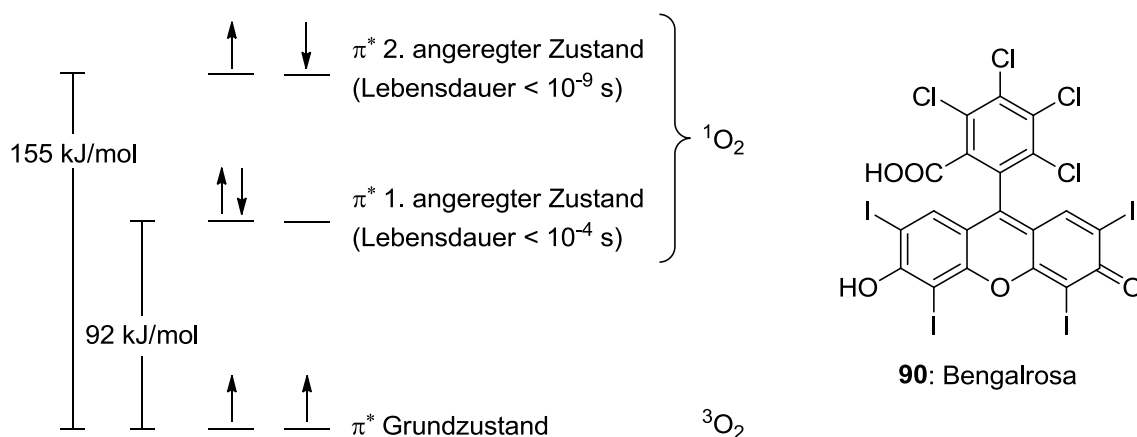
---

[82] C. Dufour, J. Wink, M. Kurz, H. Kogler, H. Olivan, S. Sablé, W. Heyse, M. Gerlitz, L. Toti, A. Nußer, A. Rey, C. Couturier, A. Bauer, M. Brönstrup, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16123-16128.

[83] H. Zhang, M. M. Conte, X.-C. Huang, Z. Khalil, R. J. Capon, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2656-2663.

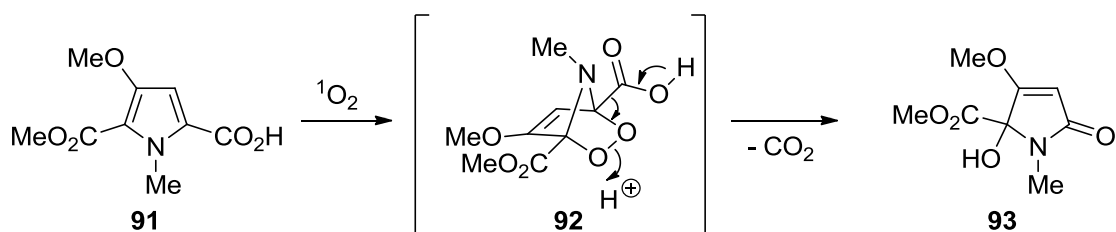
[84] A. A. Ghogare, A. Greer, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9994-10034.

[85] A. Greer, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 797-804.



**Abbildung 12:** Angeregte Zustände des Sauerstoffs, sowie die Struktur des Photosensibilisators Bengalrosa (**90**).

Die Arbeitsgruppen von Boger und Wasserman konnten auf dem Gebiet der Hydroxypyrrolon-Darstellung mit  $^1\text{O}_2$  den größten Beitrag leisten. Dabei wurde meistens eine oxidative Decarboxylierung an Pyrrol-2-carbonsäuren vorgenommen. Bei den Arbeiten zur Totalsynthese von Isochrysohermidin (**84**) konnte zum Beispiel aus der *N*-methylierten Pyrrolcarbonsäure **91** das entsprechende Hydroxypyrrolon **93** erzeugt werden (Schema 19).<sup>[86],[87]</sup> Die Anlagerung von  $^1\text{O}_2$  erfolgte in einer [4+2]-Cycloaddition und bildete als Zwischenstufe das Endoperoxid **92**.



**Schema 19:** Reaktion des Pyrrols **91** mit  $^1\text{O}_2$  zum Hydroxypyrrolon **93**.

Weitere Untersuchungen und Arbeiten an Bipyrrolen, der Grundstruktur von **84**, folgten und zeigten die Bandbreite und Reaktivität von  $^1\text{O}_2$  bei N-heterozyklischen Verbindungen.<sup>[88],[89],[90]</sup> Dass diese Reaktionen nicht immer selektiv ablaufen, konnte Wasserman 1991 zeigen, als ein  $\alpha$ -unsubstituierter Pyrrolester bei der Umsetzung mit  $^1\text{O}_2$  ein Dreistoffgemisch ergab.<sup>[91]</sup> Mögliche Reaktionswege von Pyrrolen mit  $^1\text{O}_2$

[86] D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6942-6944.

[87] D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11418-11425.

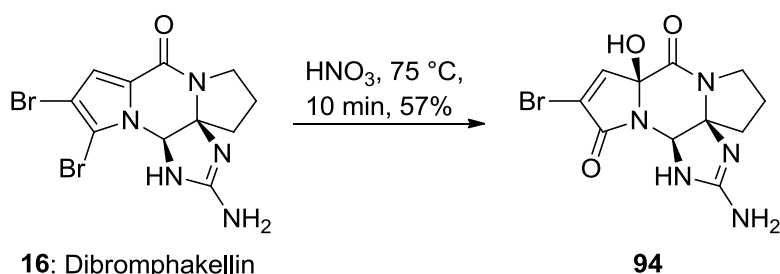
[88] H. H. Wasserman, R. W. DeSimone, D. L. Boger, C. M. Baldino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8457-8458.

[89] H. H. Wasserman, V. M. Rotello, R. Frechette, R. W. DeSimone, *Tetrahedron* **1997**, 53, 8731-8738.

[90] B. K. S. Young, D. L. Boger, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5249-5253.

[91] H. H. Wasserman, R. Frechette, V. M. Rotello, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7571-7574.

sind in Kapitel III.2.4 dargestellt.<sup>[92]</sup> Es gibt ebenfalls weitere, methodisch nicht so gut untersuchte Oxidationsmittel für die Hydroxypyrrolondarstellung. Battersby et al. konnten die Umsetzung eines 5-Formylpyrrol-2-carbonsäureesters mit *m*CPBA erzielen, wobei anstatt des erwarteten Pyrrolons das Hydroxypyrrolon gebildet wurde.<sup>[93]</sup> Pb(OAc)<sub>4</sub> wurde von Inomata et al. bei der Oxidation eines Pyrrol-2-*tert*-butylesters verwendet.<sup>[94],[95]</sup> Zur Synthese eines chlorierten Derivats von Armeniaspirol A (**85**) wurden NCS und NBS benutzt, um das spirozyklische Oxypyrrolon zu generieren.<sup>[96]</sup> In der Naturstoffchemie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide berichteten Sharma et al. 1977 von der Oxidation der Pyrrol-Teilstruktur des tetrazyklischen Dibromphakellins (**16**) zum Hydroxypyrrolon **94** (Schema 20).<sup>[97]</sup> Dies geschah durch den Einsatz von HNO<sub>3</sub> bei kurzen Reaktionszeiten.



**Schema 20:** Oxidation von Dibromphakellin (**16**) zum Hydroxypyrrolon **94** nach Sharma.

Interessanterweise wurde im tetrazyklischen Grundgerüst keine Oxidation des 2-Aminoimidazolins beobachtet, wie es bei der Umsetzung von Cyclooroidin (**17**) und den 2-Aminoimidazolen von Moldovan der Fall war (vgl. Kapitel II.2.4).

Einen weiteren synthetischen Zugang zu 2-Hydroxypyrrolonen bilden aufbauende Kaskadenreaktionen mit bis zu drei Komponenten (siehe Schema 21). Liang et al. konnten unter Piperidinkatalyse Cyclohexylisocyanid (**95**), einen aliphatischen Aldehyd (**96**), sowie eine 1,3-Dicarbonylverbindung **97** zum Hydroxypyrrolon **98** umsetzen.<sup>[98]</sup>

[92] E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, 61, 6665-6691.

[93] A. R. Battersby, C. J. Dutton, C. J. R. Fookes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1569-1576.

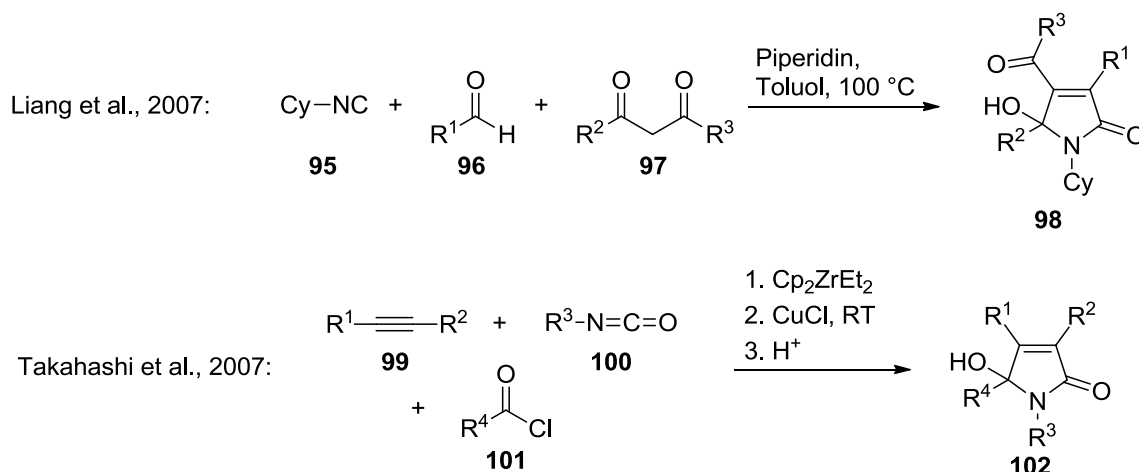
[94] K. Nishiyama, A. Kamiya, M. A. S. Hammam, H. Kinoshita, S. Fujinami, Y. Ukaji, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 1309-1322.

[95] K. P. Jayasundera, H. Kinoshita, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 497-505.

[96] C. Couturier, A. Bauer, A. Rey, C. Schroif-Dufour, M. Brönstrup, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 6292-6296.

[97] G. Sharma, B. Magdoff-Fairchild, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 4118-4124.

[98] M.-J. Fan, B. Qian, L. -B. Zhao, Y. -M. Liang, *Tetrahedron* **2007**, 63, 8987-8992.



**Schema 21:** Bekannte Kaskadenreaktionen zu Hydroxypyrrolonen.

Takahashi et al. konnten nahezu zeitgleich eine Zirconium- und Kupferkatalysierte Reaktionskaskade aus einem Alkin (**99**), einem Isocyanat (**100**) und einem Acylchlorid (**101**) publizieren, in der ebenfalls ein Hydroxypyrrolon (**102**) entsteht.<sup>[99]</sup> Problematisch bei diesen Zugängen ist die geringe Kompatibilität und Flexibilität bzgl. funktioneller Gruppen und sterisch anspruchsvoller Naturstoff-Teilstrukturen. Deshalb wäre eine direkte Oxidation eines Pyrrols zu einem Hydroxypyrrolon der realistischere und vielversprechendere Weg auf einer Syntheseroute zu Oxocyclostyloid (**37**). Anzumerken ist ebenfalls, dass eine enantioselektive Darstellung eines 2-Hydroxypyrrolons bislang nicht bekannt ist.

## 2.6 Selectfluor in der organischen Synthese

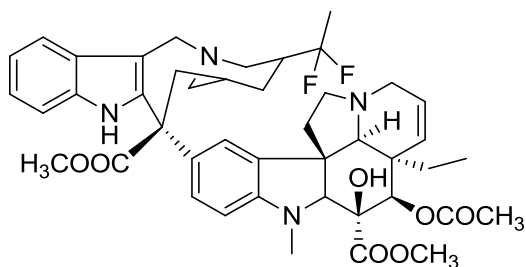
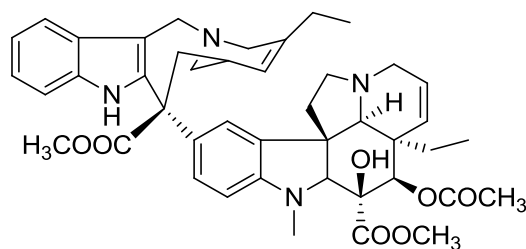
Der Bedarf an fluorierten Verbindungen ist in der organischen Synthese durch die in Kapitel II.2.4 genannten Vorteile einer <sup>19</sup>F-Markierung, sowie die interessanten physiologischen Eigenschaften bei potenziellen Wirkstoffen und Medikamenten enorm gestiegen. Die Stärke einer C-F-Bindung, eine erhöhte Lipophilie und höhere metabolische Stabilität bei gleicher Raumausfüllung können die Wirksamkeit und Bioaktivität fluorierter Verbindungen positiv beeinflussen.<sup>[100],[101]</sup> Ein Beispiel eines entwickelten fluorierten Medikaments ist das 2009 zur Krebstherapie zugelassene Vincaalkaloid Vinflunin (Javlor®, **103**, Abbildung 13). Vincaalkaloide kommen hauptsächlich in Hundsgiftgewächsen wie *Catharanthus roseus* vor und wirken als

[99] K. Kanno, S. Ren, Y. Li, K. Nakajima, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 9199-9202.

[100] C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303-319.

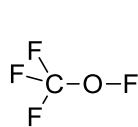
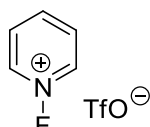
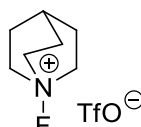
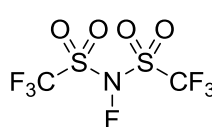
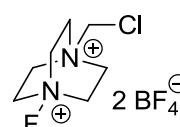
[101] G. K. S. Prakash, F. Wang, *Chim. Oggi* **2012**, 30, 30-36.

Spindelgifte, die Tubulin binden und so dessen Polymerisation zu Mikrotubuli inhibieren. In schnell wachsenden Tumorzellen ist dies ein Therapieansatz, um deren Vermehrung zu hemmen. Der unfluorierte Vorläufer Vinorelbin (Navelbine<sup>®</sup>, **104**) wird ebenfalls in der Chemotherapie eingesetzt.<sup>[102]</sup>

**103:** Vinflunin**104:** Vinorelbin

**Abbildung 13:** Strukturen der Krebsmedikamente Vinflunin (**103**) und Vinorelbin (**104**).

Neben nukleophilen Fluorierungsmitteln wie DAST ((Diethylamino)schwefeltrifluorid)<sup>[103]</sup>, war molekulares Fluor lange Zeit die einzige Quelle für elektrophile Fluorierungen in der organischen Synthese. Fluor zeichnet sich allerdings durch eine hohe unspezifische Reaktivität, Toxizität und Korrosivität aus, was die Handhabung im normalen Laboralltag enorm erschwert. Folgerichtig wurde seit 1968 die Entwicklung von elektrophilen Fluorierungsreagenzien vorangetrieben, von denen einige in Abbildung 14 dargestellt sind.<sup>[104]</sup> Anfängliche Schwierigkeiten mit Fluoroxyltrifluormethan (**105**) bezüglich der Toxizität und Handhabung konnten durch die Entwicklung von Fluorierungsmitteln mit der allgemeinen Struktur  $R_2N-F$  oder  $R_3N^+-F$  (**106**, **107** und **108**) beseitigt werden.<sup>[105],[106]</sup> Diese Verbindungen sind leistungsfähiger, milder, stabiler, sicherer und billiger in der Herstellung als die früher verwendeten Reagenzien.

**105****106****107****108****109**

**Abbildung 14:** Strukturen von ausgewählten elektrophilen Fluorierungsreagenzien.

[102] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 992-1012.

[103] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574-578.

[104] D. H. R. Barton, L. S. Godinho, R. H. Hesse, M. M. Pechet, *Chem. Commun.* **1968**, 804-806.

[105] T. Umemoto, K. Kawada, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4465-4468.

[106] G. Resnati, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4925-4929.

Während der letzten Jahre hat sich daraus Selectfluor (**109**) als elektrophiles Fluorierungsreagenz der Wahl entwickelt.<sup>[107]</sup> Es handelt sich um einen kristallinen Feststoff, der nicht hygroskopisch und zudem bis 195 °C stabil ist. Diese Stabilität macht **109** zu einer risikolosen, gut handhabbaren und kommerziell erhältlichen Quelle von elektrophilem Fluor. Toxizitätsuntersuchungen an Ratten (oral, LD<sub>50</sub> = 640 mg/kg), Kaninchen und Meerschweinchen zeigten eine geringe Gefahrenstufe. Ebenso konnten keine Anzeichen auf eine mutagene oder umweltschädigende Wirkung festgestellt werden. Studien belegten, dass die Reaktivität der sogenannten F-TEDA-X-Reagenzien (Triethylendiamin), zu denen **109** gehört, von der peripheren Alkylgruppe am DABCO-Grundgerüst, und auch vom Gegenion abhängt. Bei **109** ist der beste Kompromiss aus Reaktivität, Herstellung und diesbezüglichen Kosten zusammengeführt. Die einzige Einschränkung im Umgang mit Selectfluor ist die recht geringe Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln. Als organisches Salz ist es nur in wenigen, polaren Lösungsmitteln, wie Acetonitril, DMF und Wasser löslich.<sup>[108]</sup>

Die Fluorierungsreaktionen, die Selectfluor eingehen kann, sind äußerst vielfältig. Seit der Einführung und Patentierung 1992 stieg die Zahl der jährlichen Publikationen stetig an.<sup>[109]</sup> Einige weitere Übersichtsartikel wurden bereits über Selectfluor verfasst.<sup>[110],[111]</sup> Dabei ist vor allem ein allgemein gültiger Reaktionsmechanismus von Selectfluor Gegenstand von Diskussionen. Es gibt bei diversen Reaktionen Belege für einen nukleophilen S<sub>N</sub>2-Mechanismus, andere konnten jedoch Beweise für einen radikalischen Eielektronentransfer (SET) vorlegen. Da **109** so vielfältig wirken kann, muss jede Reaktion im Einzelnen und individuell betrachtet werden. In der Heterozyklenchemie sind mittlerweile einige Beispiele bekannt, bei denen Selectfluor verwendet wird (siehe Schema 22). Takeuchi et al. konnten zuerst stickstoffhaltige Heterozyklen mit Selectfluor (**109**) zur Reaktion bringen.<sup>[112]</sup> Die Indolderivate (**110**) wurden in einer MeCN/H<sub>2</sub>O-Mischung zu fluorierten Oxindolen (**111**) umgesetzt. Die zusätzlich eintretende Oxidation ist vermutlich auf den Wasserzusatz zurückzuführen. Jiang et al. konnten in purem MeCN eine Fluorierung

---

[107] R. E. Banks, M. K. Besheesh, S. N. Mohialdin-Khaffaf, I. Sharif, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 2069-2076.

[108] P. T. Nyffeler, S. G. Duron, M. D. Burkart, S. P. Vincent, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 196-217.

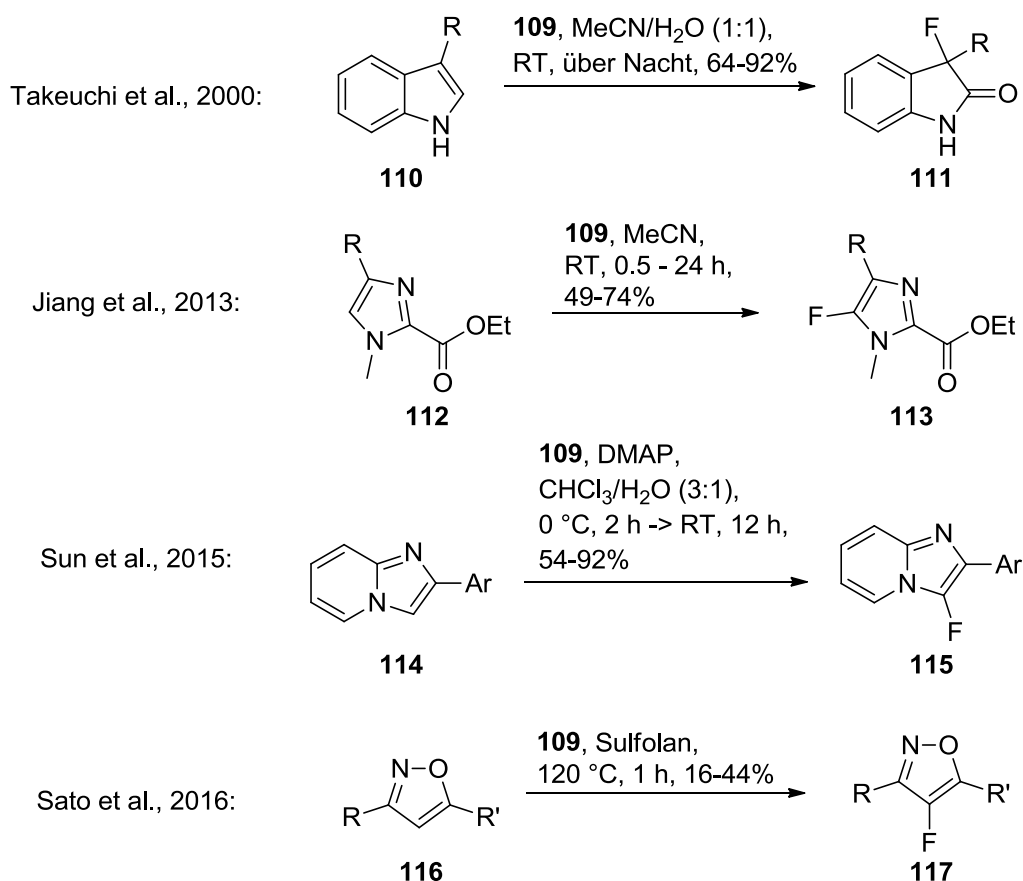
[109] R. E. Banks, U.S. Patent 5086178, **1992**.

[110] R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1-17.

[111] S. Stavber, *Molecules* **2011**, *16*, 6432-6464.

[112] Y. Takeuchi, T. Tarui, N. Shibata, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 639-642.

von Imidazolestern **112** zu **113** realisieren.<sup>[113]</sup> Neuere Arbeiten zeigen, dass auch arylierte Imidazo[1,2-*a*]pyridine (**114**) und substituierte Isoxazole (**116**) mit **109** zu den entsprechenden fluorierten Verbindungen **115** und **117** umgesetzt werden können.<sup>[114],[115]</sup>



**Schema 22:** Bekannte Reaktionen von N-Heterozyklen mit Selectfluor.

Selectfluor (**109**) eignet sich jedoch nicht ausschließlich zur elektrophilen Fluorierung von Heterozyklen. Wie bei der Reaktion zu Oxindol **111** schon angedeutet, können weitere Oxidationsprozesse eintreten. Die oxidativen Eigenschaften von elektrophilen Fluorierungsmitteln wurden von Gilicinski et al. untersucht.<sup>[116]</sup> Sie führten cyclovoltametrische Potentialmessungen in MeCN und  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BF}_4^-$  als Elektrolyt durch. Die verdünnten Lösungen der Substanzen (0.001-0.005 m) wurden mit einer Platinelektrode vermessen und die erhaltenen Daten mit einer gesättigten Kalomelektrode referenziert. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass sich

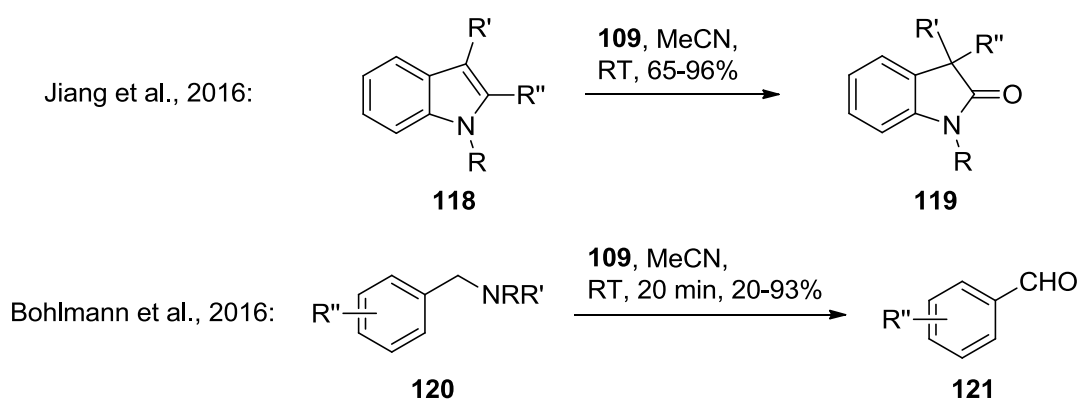
[113] Z. Jiang, T. Ni, C. Wei, S. Tian, Y. Li, L. Dai, H. Liu, D. Zhang, *Synlett* **2013**, 215-218.

[114] P. Liu, Y. Gao, W. Gu, Z. Shen, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11559-11565.

[115] K. Sato, G. Sandford, K. Shimizu, S. Akiyama, M. J. Lancashire, D. S. Yufit, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, S. Harusawa, A. Ando, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1690-1698.

[116] A. G. Gilicinski, G. P. Pez, R. G. Syvret, G. S. Lal, *J. Fluorine Chem.* **1992**, *59*, 157-162.

Selectfluor und andere Fluorierungsmittel elektrochemisch wie Eielektronen-Oxidationsmittel verhalten. Von allen getesteten Verbindungen besaß Selectfluor das größte relative Reduktionspotential ( $E_{p,red} = -0.04$  V), diese Eigenschaft wird offenbar durch ein wässriges Medium noch gesteigert. Bromanionen konnten in wässrigem Aceton mit Selectfluor zu elementarem Brom oxidiert werden, was einem Potential von mindestens  $E^\circ = +0.846$  V gegen eine gesättigte Kalomelelektrode entsprechen würde. Synthetisch wurden diese Ergebnisse unter anderem durch eine Oxidation und Umlagerung von 2-substituierten Indolen (**118**) zu 3,3-disubstituierten 2-Oxindolen (**119**) untermauert (Schema 23). Diese konnte 2016 von Jiang et al. unter milden Bedingungen durchgeführt werden.<sup>[117]</sup> Dabei trat keine Fluorierung des Heterozyklus ein. Benzyliche Amine können ebenfalls durch Selectfluor und H<sub>2</sub>O oxidiert werden. In kurzen Reaktionszeiten konnten Bohlmann et al. mehrere Benzaldehyde (**121**) aus den entsprechenden Aminen (**120**) generieren.<sup>[118]</sup>



**Schema 23:** Oxidative Reaktionen unter der Verwendung von Selectfluor.

Reaktionen an Pyrrol und Substrukturen der in dieser Arbeit behandelten Pyrrol-Imidazol-Alkaloide werden in Kapitel III.1.1 und III.2.1 genauer betrachtet. Dabei spielen auch die Oxidationsreaktionen in wässrigem Medium zu 2-Hydroxypyrrolonen eine große Rolle.

[117] X. Jiang, J. Yang, F. Zhang, P. Yu, P. Yi, Y. Sun, Y. Wang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 3154-3157.

[118] A. Hauser, R. Bohlmann, *Synlett* **2016**, 1870-1872.



### 3 Ziele der Arbeit

#### 3.1 Synthese fluorierter Derivate der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Eine Fluorierung von bekannten Strukturen der marinen Naturstofffamilie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sollte nach Vorarbeiten von Troegel ausgeweitet und optimiert werden.<sup>[123]</sup> Durch das elektrophile Fluorierungsmittel Selectfluor (**109**) konnte ein guter Zugang zu Substrukturen dieser Verbindungsklasse erreicht, und auch ein erstes Derivat, Fluorhymenidin (**131**), synthetisiert werden.<sup>[119]</sup> Die synthetische Realisierbarkeit weiterer monomerer Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit enthaltener Fluorsonde sollte untersucht werden. Dazu wurden Synthesen zu fluorierten Derivaten von Dispacamid B (**21**) und Mukanadin B (**22**) angestrebt. Der Nutzen dieser Verbindungen läge in der leichten Detektierbarkeit des Fluoratoms mittels <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie. Damit ließen sich weiterführende Reaktionen, wie Dimerisierungen und Zyklisierungen, zu komplexeren Vertretern der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide schneller untersuchen und eventuell Rückschlüsse auf deren Biosynthese gewinnen. Auch pharmakologische Studien dieser Derivate könnten ein interessanter Aspekt sein.

#### 3.2 Darstellung von Hydroxypyrrolonen

Der marine Naturstoff Oxocyclostylidol (**37**) besitzt eine für die Pyrrol-Imidazol-Alkaloide einzigartige Hydroxypyrrolon-Teilstruktur. Da die Synthese durch direkte Oxidationsversuche von Moldovan an Cyclooroidin (**17**) scheiterte, muss ein zuverlässiger Zugang zu Substrukturen mit oxidiertem Pyrrol-Teilstruktur gefunden werden.<sup>[71]</sup> Troegel konnte Selectfluor (**109**) nicht nur zur Fluorierung, sondern auch in zwei Fällen zur Darstellung von Hydroxypyrrolonen nutzen.<sup>[119]</sup> Ziel war es, eine Methode anhand dieser Reaktion zu entwickeln und die Bandbreite und Anwendbarkeit auf Substrukturen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu überprüfen. Diese Methode sollte mit der gängigen Darstellung von Hydroxypyrrolonen aus Pyrrol, dem Einsatz von Singulett-Sauerstoff, verglichen und für weitere Synthesen zugänglich gemacht werden.

#### 3.3 Zur Synthese von Oxocyclostylidol

Eine aufbauende Totalsynthese des marinen Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**) sollte anhand der erhaltenen Hydroxypyrrolone erreicht werden. Dabei sollte die Reaktivität der oxidierten Pyrrol-Teilstruktur untersucht und in weiteren Reaktionen eingesetzt

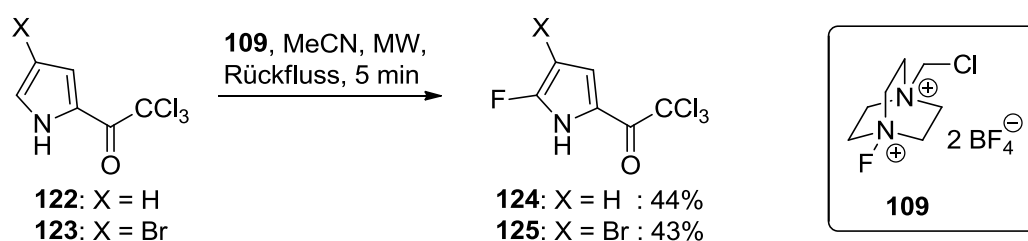
werden. Moldovan beobachtete, dass bei einer Oxidation an Cyclooroidin (**17**) bevorzugt die Imidazol- und nicht die Pyrrol-Teilstruktur reagierte.<sup>[71]</sup> Dies führte zu dem Entschluss, die 2-Aminoimidazoleinheit zu einem späten Zeitpunkt der Synthese zu installieren oder als Iminophosphoran geschützten Baustein zu verwenden. Die Synthesen sollten über offenkettige Derivate mit abschließender Zyklisierung, oder durch bityklische Systeme mit abschließendem Aufbau des 2-Aminoimidazols erfolgen. Zudem sollte über computerchemische Berechnungen die absolute Konfiguration von Oxocyclostylidol (**37**) aufgeklärt werden, welche bislang unbekannt war.<sup>[46]</sup>

### III. Ergebnisse und Diskussion

#### 1 Synthese einfacher fluorierter Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

##### 1.1 Fluorierung von 2-Acylpyrrolen mit Selectfluor

Der Einsatz von Selectfluor (**109**) im Bereich der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide konnte von Troegel genutzt werden, um eine Reihe fluorierter Pyrrol-Derivate zu synthetisieren.<sup>[119]</sup> Die besten Ausbeuten für eine Fluorierung der 5-Position konnten unter Mikrowellenbedingungen erreicht werden. Die Reaktionsführung erfolgte unter Erhitzen und Rückflusskühlung in einem offenen System. Die dargestellten Grundbausteine, insbesondere die fluorierten Trichlormethylketone **124** und **125** (siehe Schema 24), könnten als Ausgangsstoffe für die Synthese komplexerer Strukturen dienen. Optimierungsversuche der Reaktionsbedingungen, z. B. mit längeren Reaktionszeiten, verschiedenen Äquivalenten von **109** und die Verwendung von Schutzgas und trockenen Lösungsmitteln brachten keine Erhöhung der Ausbeute an fluoriertem Produkt. Es konnte aber stets ein Großteil des Edukts säulenchromatographisch zurückgewonnen werden.

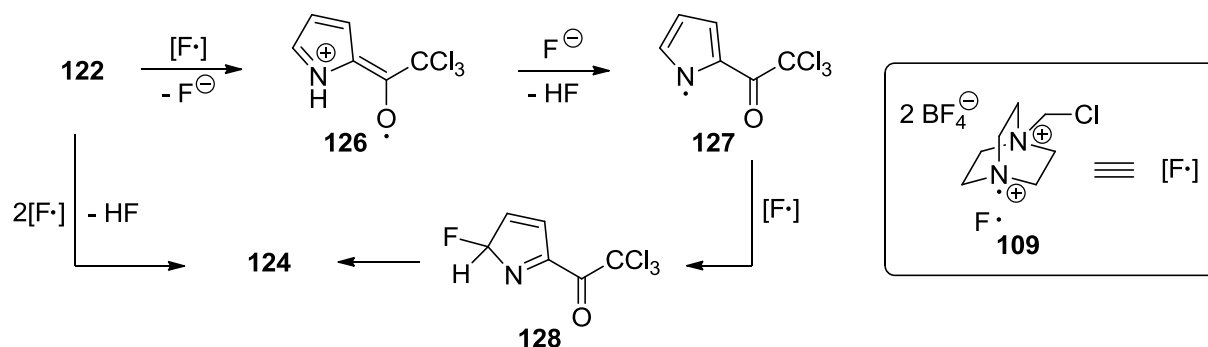


**Schema 24:** Fluorierung von 2-Acylpyrrolen mit Selectfluor (**109**).

Da die Fluorierung an der 5-Position erfolgte, und somit im Gegensatz zu einer klassischen elektrophilen aromatischen Substitution steht, wurde für die Fluorierung von 2-Acylpyrrolen mit **109** ein SET-Mechanismus angenommen und postuliert (Schema 25). Zunächst würde Radikalkation **126** gebildet, welches durch Deprotonierung und unter Abspaltung von Fluorwasserstoff zu Radikal **127** weiterreagierte. Hinzufügen eines zweiten Äquivalents [F·] sollte das 5-Fluor-5H-Pyrrol **128** erzeugen, welches im letzten Schritt zum 5-Fluorpyrrol **124** tautomerisierte. Bei einer aromatischen Substitution des Trichlormethylketons **122**

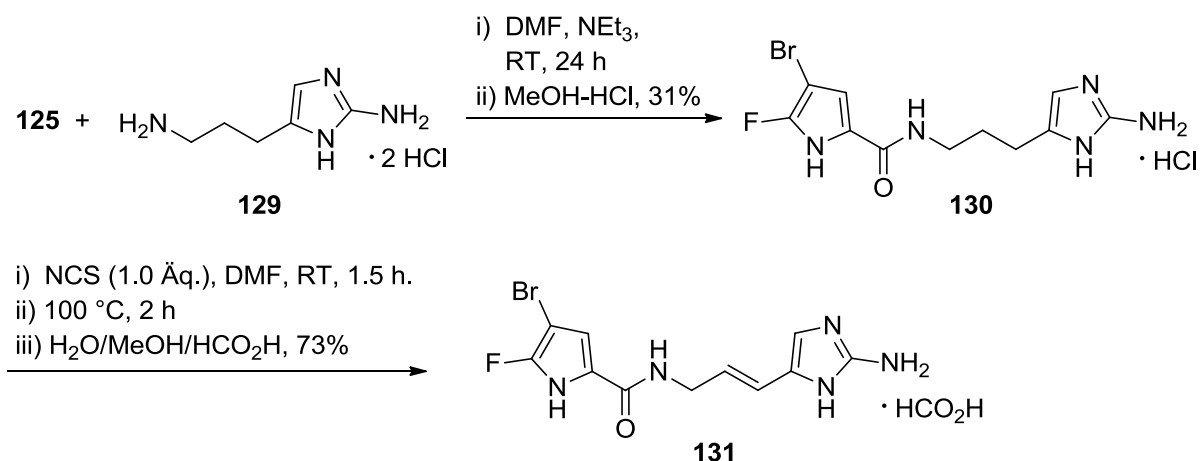
[119] B. Troegel, T. Lindel, *Org. Lett.* **2012**, 14, 468-471.

mit  $\text{Br}_2$  oder NBS würde aufgrund der Resonanzstabilisierung bei einer Zweitsubstitution die 4-Position des Pyrrols bevorzugt reagieren.<sup>[120],[121]</sup>



**Schema 25:** Postulierter SET-Mechanismus der Fluorierung von 2-Acylpyrrol mit Selectfluor (**109**).

Ausgehend von Trichlormethylketon **125** gelang es Troegel erstmals ein fluoriertes Derivat der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu synthetisieren (Schema 26). Die Vorstufe des Oroidin- bzw. Hymenidinderivats wurde durch Kupplung mit Amin **129** zu Fluordihydrohymenidin **130** dargestellt. Die Doppelbindung konnte über eine Chlorierung des Imidazols mit NCS und anschließende Eliminierung von  $\text{HCl}$  durch Erhitzen erreicht werden. Somit konnte Fluorhymenidin (**131**) als Formiat in guter Ausbeute erhalten werden.



**Schema 26:** Synthese von Fluorhymenidin (**131**) nach Troegel.

Der Einfluss verschiedener elektronenziehender und -schiebender Substituenten bei einer Fluorierung an Pyrrolderivaten mittels Selectfluor konnte mittlerweile von Sandford et al. weiter untersucht werden. Es konnten fluorierte Derivate mit Ester-, Aldehyd- und Nitrilfunktion in 2-Position in geringen Ausbeuten isoliert werden. Eine

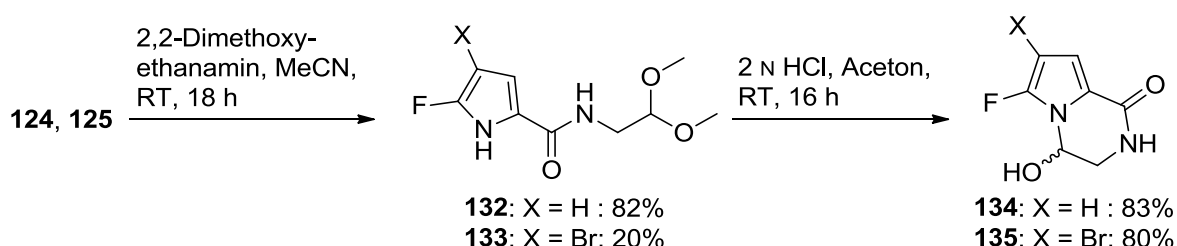
[120] J. J. Richards, T. E. Ballard, R. W. Huigens III, C. Melander, *ChemBioChem* **2008**, 9, 1267-1279.

[121] M. A. Fitzgerald, O. Sultani, C. Wei, D. Skliar, B. Zheng, J. Li, J. Albrecht, M. Schmidt, M. Mahoney, R. J. Fox, K. Tran, K. Zhu, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 6001-6011.

Schwierigkeit waren einsetzende Polymerisierungs- und Oxidationsreaktionen, welche eine einheitliche und generelle Reaktionsführung für alle Testsubstrate verhinderte und starke Ausbeuteverluste zur Folge hatte. Die Reaktionen wurden in einem Mikrowellenreaktor mit kurzen Reaktionszeiten durchgeführt.<sup>[122]</sup>

## 1.2 Synthese fluorierter Derivate von Longamid A

Die abgeschlossene Synthese zu Fluorhymenidin **131** ermutigte zur Synthese weiterer fluorierter Derivate der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, und zur Untersuchung des chemischen Verhaltens. So konnten die fluorierten Longamid-Derivate **134** und **135** analog der Longamid A Synthese von Banwell et al. dargestellt werden (Schema 27).<sup>[65]</sup> Erstaunlich war dabei, dass die Amidkupplung zu Bromacetal **133** sehr schwierig und nur unter Zersetzung und Bildung von Nebenprodukten ablief. Diesen Ausbeuteneinbruch hatte auch Troegel bei der Amidkupplung zu Fluordihydrohymenidin (**130**) beobachtet. Er begründete dies mit einer erhöhten Acidität des Pyrrol-Stickstoffs, die einerseits die Elektrophilie des Carbonyl-Kohlenstoffs, durch eine erhöhte Elektronendichte im Pyrrol, verringern und andererseits die Nukleophilie des angreifenden Amins durch Protonierung reduzieren könnte.<sup>[123]</sup> Diese Annahme wurde aufgrund des Ionisierungsverhaltens des Trichlormethylketons **125** bei der ESI-Massenspektrometrie getroffen. Es zeigte deutliche Deprotonierungssignale im negativen Messmodus  $[M-H]^-$  und keine klaren Signale im positiven Modus  $[M+H]^+$ . Dies war ein deutlich differenziertes Verhalten im Vergleich zu anderen synthetisierten Trichlormethylketonen.



**Schema 27:** Synthese von *rac*-Debromfluormukanadin C (**134**) und *rac*-Fluormukanadin C (**135**).

Die Amidkupplung zum fluorierten Acetal **132** war hingegen problemlos und in guten Ausbeuten möglich. Die anschließende saure Acetalspaltung, welche über die

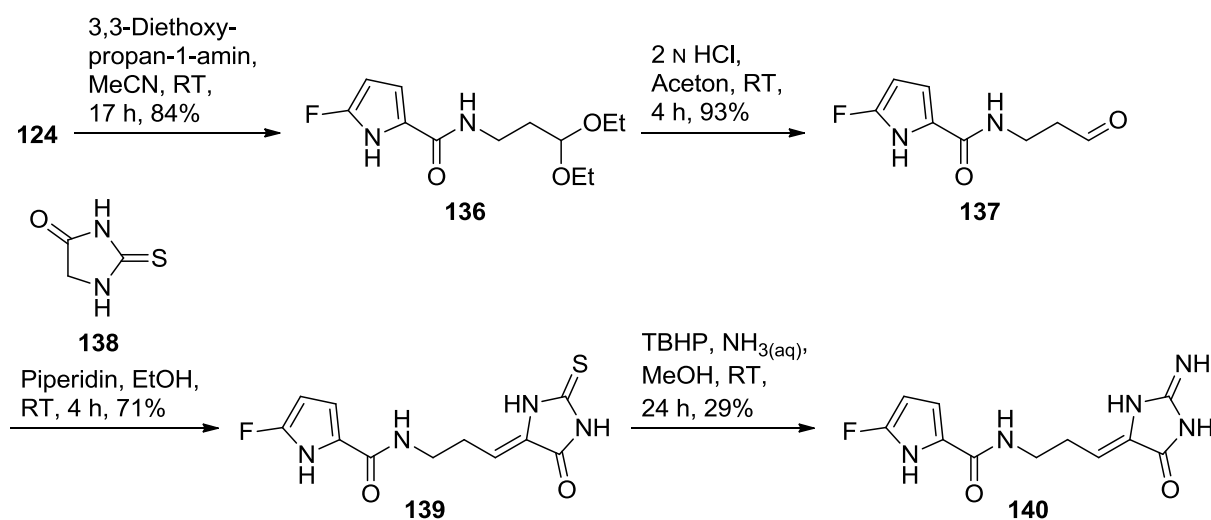
[122] D. Heeran, G. Sandford, *Tetrahedron* **2016**, 72, 2456-2463.

[123] B. Troegel, Dissertation **2013**, TU Braunschweig.

Aldehyde die zyklisierten Longamid-Derivate in einem Schritt lieferte, verlief ebenfalls in guten Ausbeuten. Somit konnten erstmals *rac*-Debromfluormukanadin C (**134**) und *rac*-Fluormukanadin C (**135**) synthetisiert werden. Der Ausbeuteverlust zu Acetal **133** konnte auch über einen Umweg, bei dem zunächst das Amid generiert, und anschließend mit **109** fluoriert wurde, nicht optimiert werden. Somit wurde beschlossen, bei weiteren fluorierten Derivaten der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sich auf das monohalogenierte Trichlormethylketon **124** als Ausgangsstoff zu konzentrieren.

### 1.3 Synthese von (*Z*)-Debromfluordispacamid B (**140**) und Debromfluormukanadin B (**146**)

Für weitere fluorierte Derivate wurde der Fokus auf offenkettige, monomere Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gelegt. Das Trichlormethylketon **124** konnte eingesetzt werden, um Derivate der Naturstoffe Dispacamid B (**21**) und Mukanadin B (**22**) zu synthetisieren.



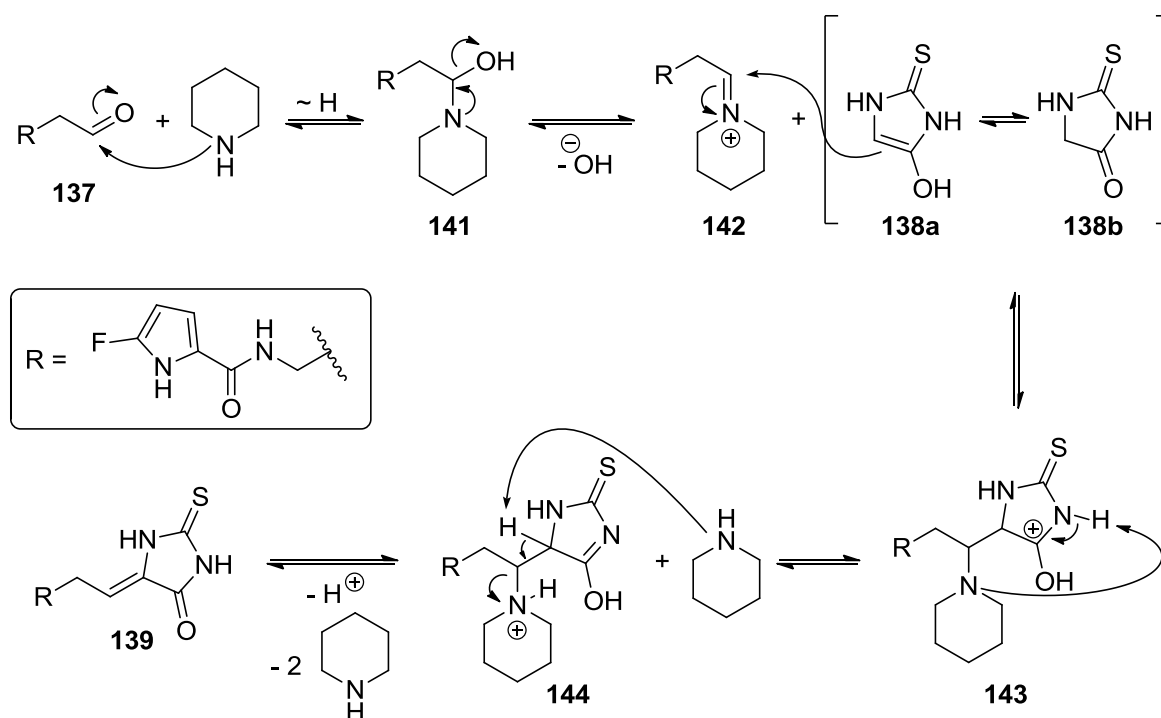
**Schema 28:** Synthese von (*Z*)-Debromfluordispacamid B (**140**).

Die Syntheserouten waren an die bereits bekannten Synthesen zu den unfluorierten Naturstoffen angelehnt.<sup>[124],[125]</sup> Die Synthese begann wieder mit einer Amidkupplung zu Ethylacetal **136** (siehe Schema 28). Als Aminkomponente wurde 3,3-Diethoxypropan-1-amin verwendet, um die resultierende Pyrrol-Seitenkette um eine Methylengruppe zu erweitern. Die Reaktion verlief, wie aus den vorherigen Erfahrungen

[124] T. Lindel, H. Hoffmann, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1525-1528.

[125] T. Lindel, H. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8935-8938.

erwartet, in guter Ausbeute. Die Entschützung des Acetals unter sauren Bedingungen lieferte in diesem Fall den offenkettigen Aldehyd **137** und nicht das zyklisierte Produkt. Durch die verlängerte Seitenkette wurde offensichtlich keine räumliche Annäherung des Pyrrols mit der elektrophilen Carbonylgruppe erzielt. Davon ausgehend wurde eine Kondensationsreaktion mit 2-Thiohydantoin (**138**) an der Aldehydfunktion von **137** durchgeführt. Die Möglichkeit, Aldehyde an die aktivierte C-5-Position eines Thiohydantoin zu kondensieren, konnte schon 1911 von Wheeler et al. gezeigt werden.<sup>[126]</sup> Die Aktivierung der Methylengruppe erfolgte basisch, hier durch die Zugabe von Piperidin. Der Reaktionsmechanismus könnte analog einer Knoevenagel-Kondensation mit sekundären Aminen verlaufen (Schema 29).<sup>[127]</sup> Piperidin und Aldehyd **137** kondensieren zunächst unter Protonentransfer zum Iminium-Salz **142**. Dieses reagiert unter C-C-Bindungsknüpfung mit der tautomerisierten Form des Thiohydantoin **138** zum Zwischenprodukt **143**. Durch erneuten intramolekularen Protonentransfer wird Piperidin als Abgangsgruppe in **144** generiert. Durch Eliminierung der Abgangsgruppe und Deprotonierung bildet sich das ungesättigte Produkt **139**.

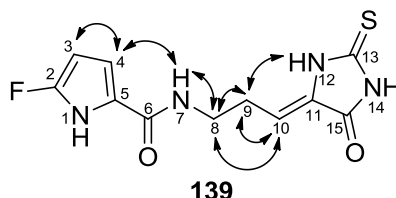


**Schema 29:** Möglicher Mechanismus der Kondensationsreaktion mit Thiohydantoin **138** zu **139**.

[126] H. L. Wheeler, C. A. Brautlecht, *Am. Chem. J.* **1911**, 45, 446-458.

[127] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, 242.

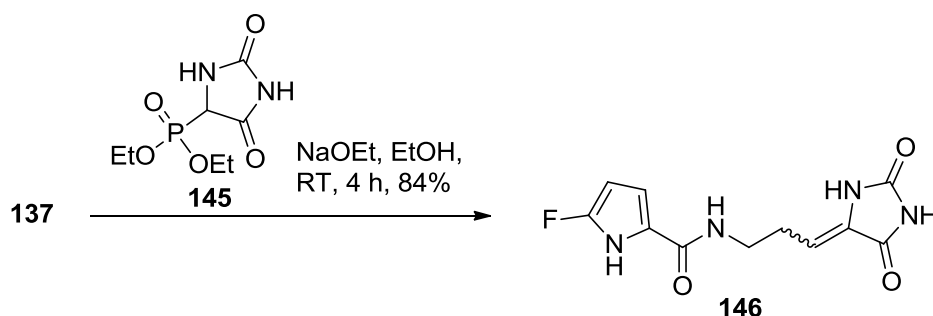
Es zeigte sich anhand der Reaktionskontrolle mittels DC und anschließender Säulenchromatographie, dass nur ein Produkt der möglichen (*E/Z*)-Isomere gebildet wurde. Durch  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-NMR-Spektroskopie konnte die Konfiguration des entstandenen Produkts eindeutig als (*Z*)-Isomer aufgeklärt werden (Abbildung 15).



**Abbildung 15:**  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY Korrelationen von Thiohydantoin-Derivat **139**.

Die entscheidende Korrelation trat zwischen 9-H und 12-H auf, dessen räumliche Nähe zueinander dadurch bewiesen war. Gleichzeitig zeigte 10-H keinerlei Korrelationen zu dem Thiohydantoinring. Den abschließenden Schritt zum fluorierten Naturstoff-Derivat stellte die Überführung der Schwefelfunktion von **139** in eine Aminogruppe dar. Dies erfolgte durch elektrophile Aktivierung des C-13 Kohlenstoffatoms durch TBHP (*tert*-Butylhydroperoxid), indem der Schwefel durch den Einsatz von zwei Äquivalenten zu einer Sulfinsäure oxidiert wurde. Diese fungierte als gute Abgangsgruppe und der Ammoniak konnte am aktivierten C-13 Kohlenstoff nukleophil angreifen und (*Z*)-Debromfluordispacamid B (**140**) bilden.

Ausgehend von Aldehyd **137** konnte andererseits auch das fluorierte Derivat von Mukanadin B bzw. D synthetisiert werden (Schema 30). Dies erfolgte mittels einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion mit Phosphonat **145**, welches zuvor aus Hydantoin synthetisiert wurde.

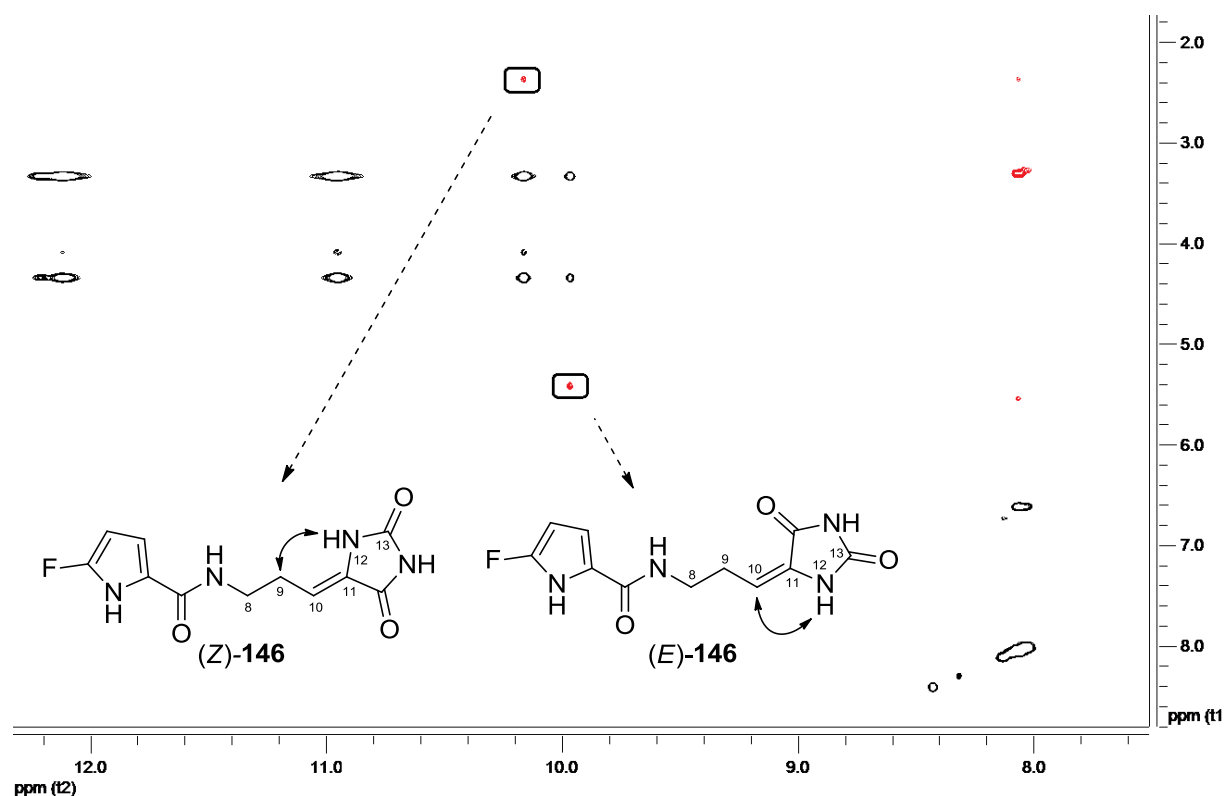


**Schema 30:** HWE-Reaktion zu Debromfluormukanadin B (**146**).

Die Reaktion verlief in sehr guter Ausbeute und lieferte Debromfluormukanadin B (**146**) als (*E/Z*)-Isomerengemisch im Verhältnis 1:2. Die Isomere konnten



säulenchromatographisch nicht voneinander getrennt werden. Auch hier konnte aber durch  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -NOESY-Spektroskopie die Konfiguration der beiden Isomere bestimmt und zugeordnet werden. Die entscheidenden Kreuzkorrelationen sind in Abbildung 16 gezeigt. Beim (*Z*)-Isomer tritt erneut eine Korrelation zwischen 9-H und 12-H (2.36 und 10.16 ppm) auf und keine Korrelation von 10-H zu 12-H. Beim (*E*)-Isomer kann eine Korrelation von 10-H zu 12-H (5.43 und 9.96 ppm) beobachtet werden und keine Korrelation von 9-H zu 12-H des Hydantoinrings.



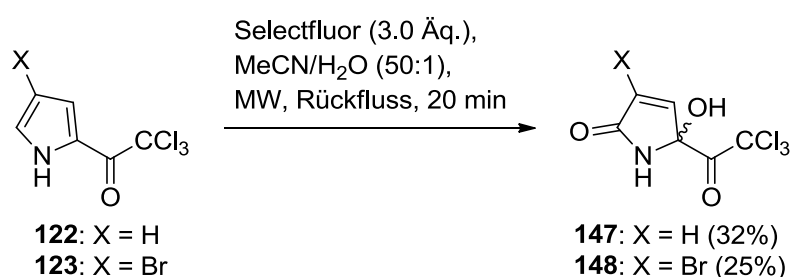
**Abbildung 16:**  $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -NOESY-Spektrum des (*E/Z*)-Isomerengemischs von **146**.

Diese Ergebnisse und synthetisierten Derivate zeigten, dass ein Einbau von Fluor in die Pyrroleinheit prinzipiell gut möglich ist, und das Selectfluor das Mittel der Wahl darstellt. Im Folgenden konnten mit den fluorierten, aber nicht bromierten Verbindungen alle Syntheseschritte analog der Literatur durchgeführt werden, und sie erwiesen sich als stabile und gut handhabbare Substanzen. Probleme tauchten nur bei der Amidkupplung des doppelt halogenierten Trichlormethylketons **125** auf. Ein interessanter Aspekt wäre es, nun ausgehend von den offenkettigen Derivaten **131**, **140** und **146** mit Hilfe der  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektroskopie neue Zyklisierungs- und Dimierisierungsreaktionen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide zu untersuchen und zu entwickeln (vgl. Kapitel II.2.4). Die Fluorsonde kann leicht detektiert und auch aus Reaktionslösungen bei der Produktbildung als Indikator herangezogen werden.

## 2 Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen

### 2.1 Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen mittels Selectfluor

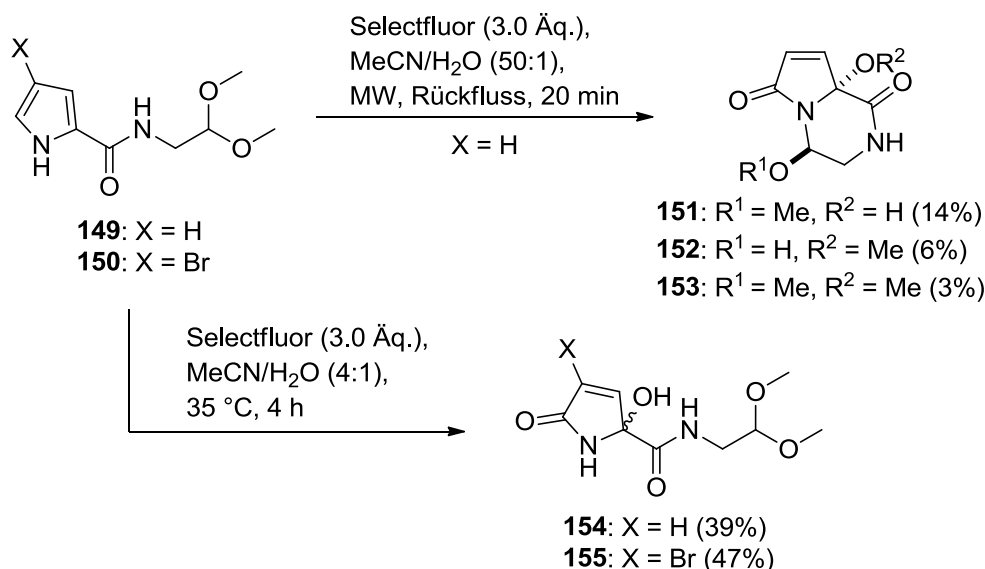
Die Darstellung und der zuverlässige Zugang zu einer Hydroxypyrrolon-Teilstruktur sind für die Totalsynthese von Naturstoffen, wie Oxocyclostylidol (**37**) von großem Interesse. Troegel erkannte, dass der Einsatz von mehreren Äquivalenten Selectfluor (**109**) in den Fluorierungsreaktionen von Pyrrol in der Bildung einer neuen Zone im Dünnschichtchromatogramm resultierte. Die entstehenden Produkte stellten sich als Hydroxypyrrolone **147** und **148** heraus (Schema 31).<sup>[119],[123]</sup> Mit trockenem MeCN als Lösungsmittel trat dieser Effekt nicht auf. Der Zusatz von etwas H<sub>2</sub>O forcierte die Bildung der Hydroxypyrrolone zusätzlich.



**Schema 31:** Umsetzung von 2-Acylpyrrolen zu Hydroxypyrrolonen **147** und **148** in der MW.

Zuvor fluorierte Pyrrole konnten hingegen nicht in Hydroxypyrrolone überführt werden, so dass zwei verschiedene Reaktionswege als wahrscheinlich erachtet wurden. Zum einen spielt die zugesetzte Menge von Selectfluor eine Rolle, da ab drei Äquivalenten und enthaltenem H<sub>2</sub>O bevorzugt die Bildung der Hydroxypyrrolone einsetzte. Bei weniger Äquivalenten Selectfluor wurden Produktmischungen von Edukt, fluoriertem Produkt und oxygeniertem Produkt gefunden. Dass Selectfluor und andere Fluorierungsreagenzien auch als Oxidationsmittel ohne Fluorübertragung verwendet werden können, ist in Kapitel II.2.6 bereits beschrieben. Für den Einsatz an Pyrrolcarboxamiden erwies sich die Methode der Hydroxypyrrolonbildung unter Erhitzen und Rückflusskühlung im Mikrowellenreaktor als zu drastisch. Am Dimethylacetal **149** konnten unter diesen Bedingungen in einer MeCN/H<sub>2</sub>O Mischung (50:1) nur die zyklisierten Produkte **151**, **152** und **153** in geringen Ausbeuten isoliert werden (Schema 32). Die teilweise entstandenen Methoxygruppen müssen aus dem Acetal stammen und in die entstehende N,O-Acetal- und Ketalfunktionalität eingetreten sein. Bei höherem Wasseranteil in einer Mikrowellenreaktion fand komplette Zersetzung statt, und kein Produkt konnte isoliert werden. Auf der Suche

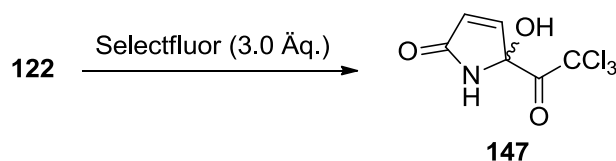
nach milderen Reaktionsbedingungen, die auch die sensible Acetalfunktion tolerierten, gelang es ohne Mikrowellenstrahlung, unter konventionellem, leichtem Erwärmen auf 35 °C das Dimethylacetal **149** und auch das monobromierte Analogon **150** in die entsprechenden Hydroxypyrrolone **154** und **155**, in mäßigen Ausbeuten von 35-50%, zu überführen.<sup>[128]</sup> Nichtsdestotrotz wurden diese Oxidationsbedingungen das Mittel der Wahl, um die Bandbreite dieser neu entwickelten Methode an anderen funktionellen Gruppen zu testen.



**Schema 32:** Umsetzung der Acetale **149** und **150** im Mikrowellenreaktor und unter milden thermischen Bedingungen.

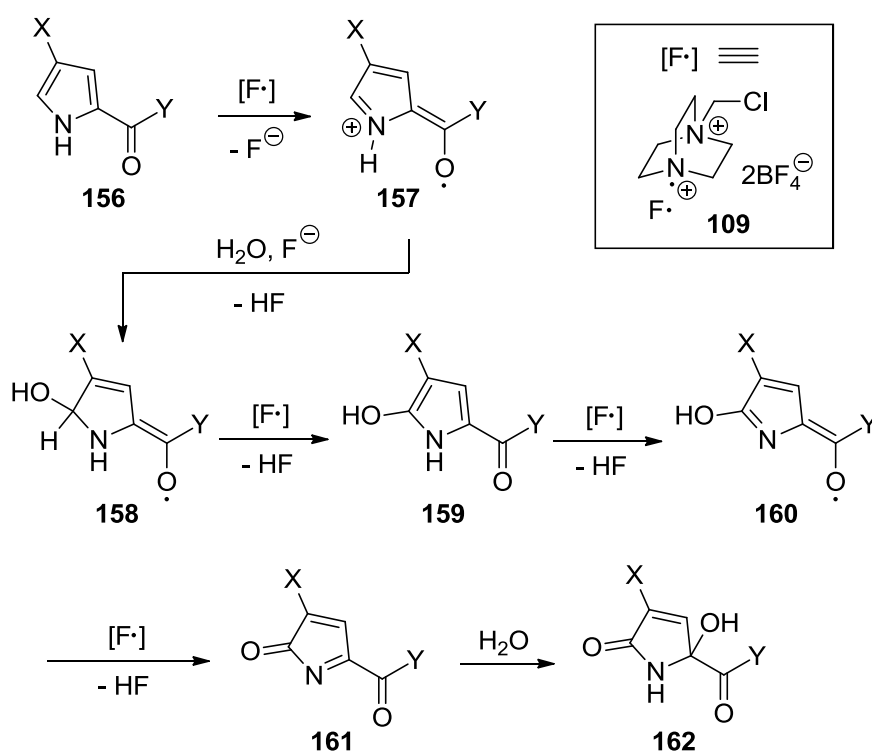
Interessanterweise konnte das von Troegel synthetisierte Hydroxypyrrolon **147** unter den neuen, milderen Bedingungen nur in 6% Ausbeute erhalten werden. Das Trichlormethylketon **122** benötigte zur Umsetzung offensichtlich drastischere Bedingungen. Da die Trichloracetylgruppe einen –M-Effekt besitzt, verringert dies die  $\pi$ -Elektronendichte des Pyrrols, weshalb elektrophile Reagenzien schlechter reagieren. Ein erhöhter Wasseranteil (4:1) konnte hier die Ausbeute der reproduzierten Reaktion in der Mikrowelle aber von 27% auf 35% erhöhen (siehe Tabelle 2). Dies zeigte erneut, dass der Wasseranteil einen Einfluss auf die Produktbildung hat. In reinem Wasser fand keinerlei Umsetzung statt. Dies hatte offensichtlich aber schlicht Löslichkeitsgründe, da das eingesetzte Edukt so gut wie nicht in Lösung ging. Daher wurde aus diesen Ergebnissen auch geschlossen, dass ein Gemisch aus MeCN/H<sub>2</sub>O die richtige Wahl war, um kleine, organische Bausteine zu lösen und zu Hydroxypyrrolonen umzusetzen.

[128] T. C. Allmann, R.-P. Moldovan, P. G. Jones, T. Lindel, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 111-115.

**Tabelle 2:** Optimierungsversuche der Reaktion von Trichlormethylketon **122** zu Hydroxypyrrolon **147**.

Eintrag	Lösungsmittel	Bedingungen	Ausbeute (147)
1	MeCN/H <sub>2</sub> O (50:1)	MW, Rückfluss, 20 min	27%
2	MeCN/H <sub>2</sub> O (4:1)	MW, Rückfluss, 20 min	35%
3	MeCN/H <sub>2</sub> O (4:1)	35 °C, 4 h	6%
4	H <sub>2</sub> O	Rückfluss, 1 h	-

Aufgrund der gesammelten Erkenntnisse konnte der von Troegel postulierte Mechanismus zur Hydroxypyrrolonbildung mit Selectfluor bestätigt werden (siehe Schema 33).<sup>[123]</sup> Essentiell sind mehrere Äquivalente Selectfluor, sowie ein Wasseranteil im Lösungsmittel.

**Schema 33:** Möglicher SET-Mechanismus der Hydroxypyrrolon-Bildung mittels Selectfluor und H<sub>2</sub>O.

Da sich fluoriierte Acylpyrrole nicht in 2-Hydroxypyrrolone umwandeln ließen, wurde ein zweiter Reaktionsweg bei der Anwesenheit von H<sub>2</sub>O postuliert. Der erste Schritt des Reaktionsmechanismus ist wie bei der Fluorierung (vgl. Kapitel III.1.1) die Bildung des Radikalkations **157** durch Selectfluor. Dann findet jedoch ein

nukleophiler Angriff von  $\text{H}_2\text{O}$  mit anschließender Deprotonierung zu **158** statt. Durch drei darauffolgende Oxidationen und Deprotonierungen über die Zwischenstufen **159**, **160** und **161** kann abschließend erneut  $\text{H}_2\text{O}$  nukleophil angreifen und Hydroxypyrrolon **162** bilden. Dadurch würden formal vier Äquivalente Selectfluor und zwei Äquivalente  $\text{H}_2\text{O}$  verbraucht werden. Experimentell zeigte sich allerdings keine signifikante Ausbeutenveränderung, wenn anstelle von vier Äquivalenten Selectfluor nur drei eingesetzt wurden.

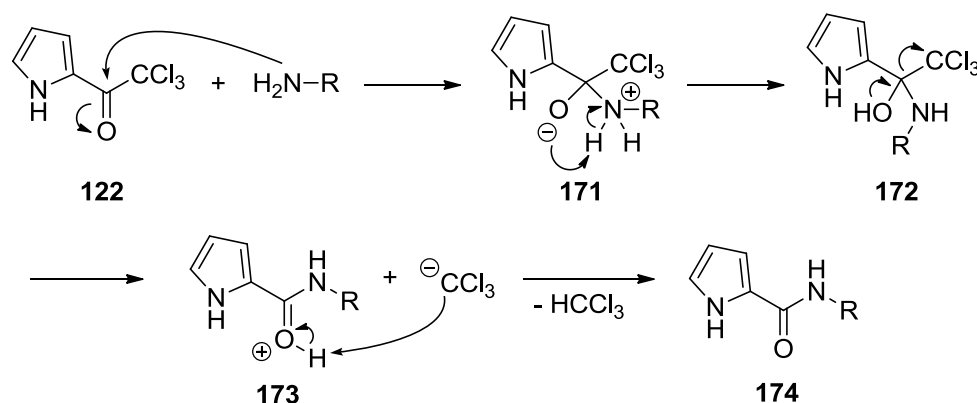
## 2.2 Synthese von Pyrrolcarboxamiden als Edukte der Reaktionsstudie

Aufgrund der verfeinerten Bedingungen, mit denen sich mittels Selectfluor (**109**) Hydroxypyrrolone synthetisieren lassen, wurden verschiedene Pyrrolcarboxamide dargestellt, um die Substratbreite dieser Methode zu testen. Dabei wurden der Einfluss eines Bromsubstituenten in der Pyrrol-4-Position auf die Reaktivität, sowie verschiedene Funktionalitäten an der Amid-Seitenkette untersucht. Als Ausgangsstoffe dienten die Trichlormethylketone **122** und **123**. Die dargestellten Verbindungen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3:** Synthese von 2-Pyrrolcarboxamiden.

<p> <math>\text{X}</math>  <math>\text{122: X = H}</math>  <math>\text{123: X = Br}</math> </p> <p> a) <math>\text{R-NH}_2</math>, MeCN, RT, über Nacht  oder:  b) <math>\text{R-NH}_2</math>, <math>\text{NEt}_3</math>, <math>40\text{ }^\circ\text{C}</math>, über Nacht </p>			
Amin	Bedingungen	Produkt	Ausbeute
	a)		<b>163:</b> X = H : 100% <b>164:</b> X = Br: 99%
	b)		<b>165:</b> X = H : 99% <b>166:</b> X = Br: 100%
	b)		<b>167:</b> X = H : 87% <b>168:</b> X = Br: 96%
	a)		<b>149:</b> X = H : 91% <b>150:</b> X = Br: 93%
	a)		<b>169:</b> X = H : 99% <b>170:</b> X = Br: 80%

Die Reaktion beginnt mit dem nukleophilen Angriff des Amins am Carbonylkohlenstoffatom, wodurch sich Alkoholat **171** bildet (siehe Schema 34). Dieses wird zum tertiären Alkohol **172** protoniert. Nach Abspaltung des Trichlormethylanions wird das Oxoniumion **173** gebildet. Durch erneute Deprotonierung wird Chloroform abgespalten und Amid **174** erhalten.



**Schema 34:** Mechanismus der Amidkupplung zu Pyrrol-2-carboxamiden.

Diese Reaktion verlief in sehr guten Ausbeuten von 80-100%. Für die Synthese von Pyrrol-Carboxamiden gibt es im Allgemeinen verschiedene Darstellungsvorschriften, die sich in den verwendeten Lösungsmitteln oder einem Zusatz an Base unterscheiden.<sup>[129],[130],[131],[132]</sup> Hier wurden Bedingungen in MeCN als Lösungsmittel für die Darstellung der Amide **149**, **150**, **163**, **164**, **169** und **170** gewählt. Die Reaktionen mit Allyl- und Propargylamin zu den Amiden **165-168** wurden in NEt<sub>3</sub> durchgeführt. Die Acetale **169** und **170** wurden unter bekannten Bedingungen sauer gespalten, um eine Aldehydfunktion in die Reaktionsstudie aufzunehmen (**175**, **176**, Schema 35).<sup>[133]</sup> Ebenso wurden an die Alkine **167** und **168** Phenyl- bzw. Imidazolgruppen über eine Sonogashira-Reaktion gekuppelt. Diese Strukturen sollten sich durch ihren aromatischen Charakter dem eigentlichen Ziel, eine 2-Aminoimidazoleinheit zu installieren, annähern.

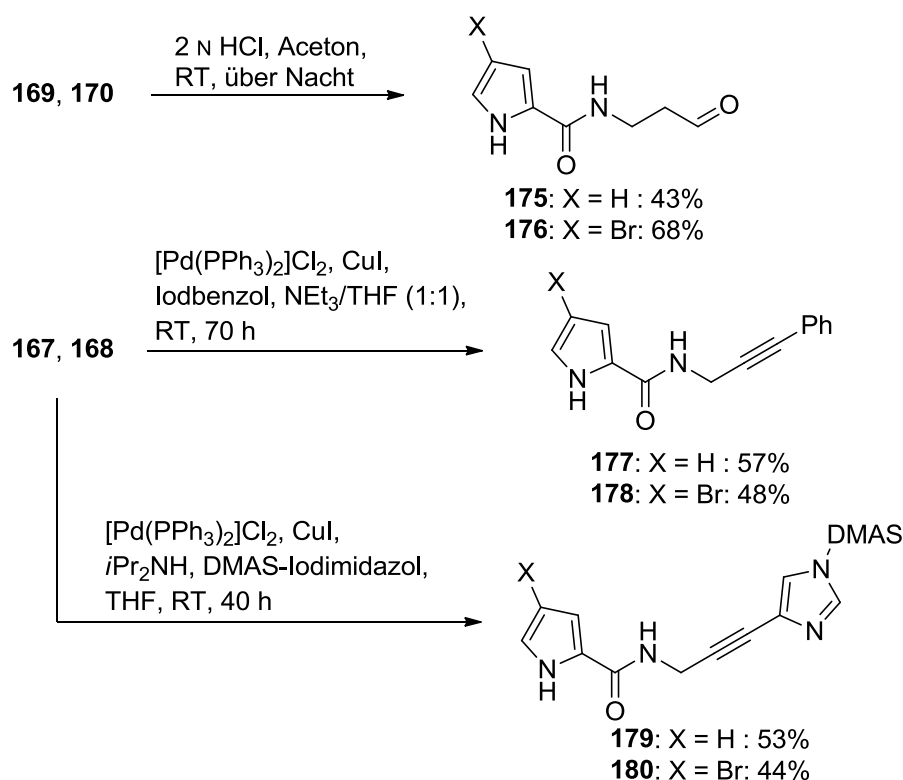
[129] G. La Regina, R. Silvestri, M. Artico, A. Lavecchia, E. Novellino, O. Befani, P. Turini, E. Agostinelli, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 922-931.

[130] R. W. Huigens III, S. A. Rogers, A. T. Steinhauer, C. Melander, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 794-802.

[131] M. G. Banwell, A. M. Bray, A. C. Willis, D. J. Wong, *New J. Chem.* **1999**, 23, 687-690.

[132] T. Lindel, H. Hoffmann, M. Hochgürtel, J. R. Pawlik, *J. Chem. Ecol.* **2000**, 26, 1477-1496.

[133] T. Lindel, H. Hoffmann, *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1525-1528.

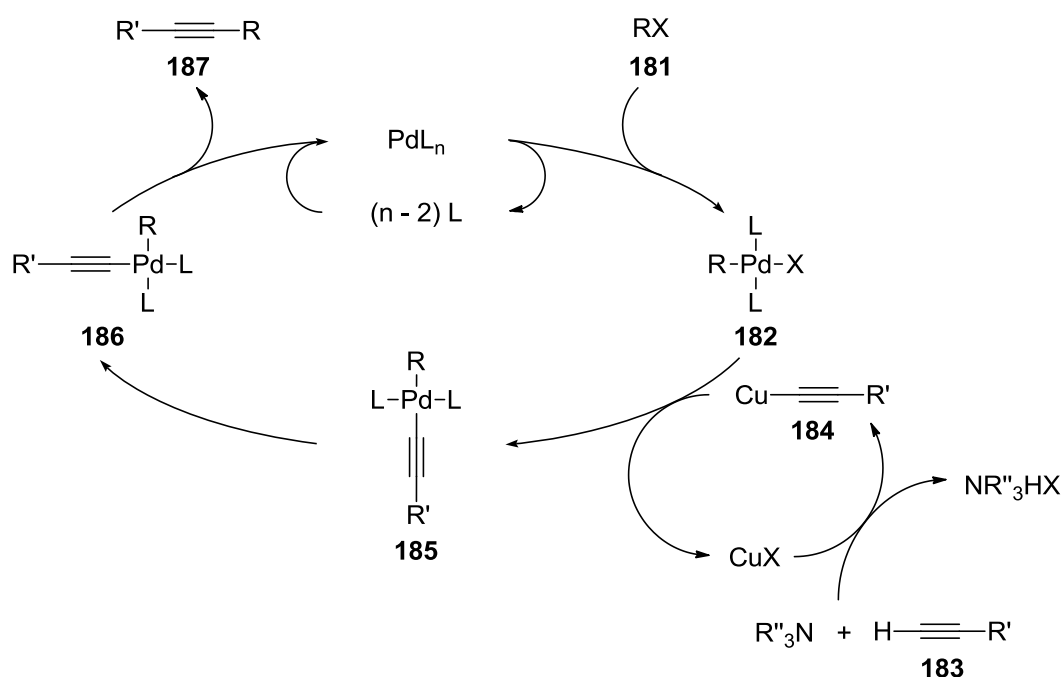


**Schema 35:** Synthese weiterer Pyrrolcarboxamide zur Reaktionsstudie.

Der Reaktionsmechanismus der in dieser Arbeit häufiger verwendeten Kupfer-cokatalysierten Sonogashira-Reaktion beginnt mit der oxidativen Addition der Halogenverbindung **181** an den aktivierten Pd-Katalysator zu **182** (Schema 36). Im Kupfernebenzyklus kann das terminale Alkin **183** durch eine Base deprotoniert werden und durch ein Kupferhalogenid, meistens CuI, die kupferorganische Spezies **184** bilden. Diese geht nun mit **182** einen Transmetallierungsschritt ein, wodurch das Alkin an das Palladium gebunden wird (**185**). Durch *trans*- zu *cis*-Isomerisierung in **186** und abschließender reduktiver Eliminierung kann das gekuppelte Produkt **187** und der Katalysator zurückerhalten werden.<sup>[134]</sup>

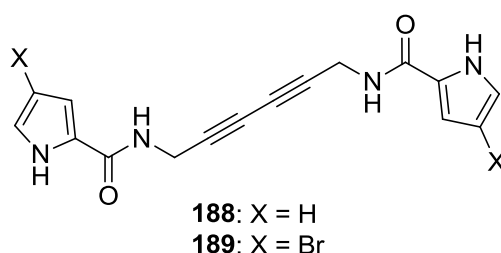
[134] M. Karak, L. C. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53442-53466.





**Schema 36:** Katalysezyklus der Cu-katalysierten Sonogashira-Reaktion.

Ein oft erwähntes Problem ist die Wahl der Base, die zur Deprotonierung des Alkins eingesetzt wird. Bei der Darstellung der Phenylalkine **177** und **178** konnte  $NEt_3$  verwendet werden. Bei den Imidazolderivaten **179** und **180** wurde als Base das sekundäre Amin  $iPr_2NH$  verwendet, welches gegenüber tertiären Aminen eine höhere Basizität besitzt. Die Ausbeuten lagen in beiden Fällen jedoch nur bei ca. 50%. Obwohl mit getrockneten und entgasten Lösungsmitteln unter Argonatmosphäre gearbeitet wurde, und auch  $iPr_2NH$  nur frisch destilliert eingesetzt wurde, konnten in mehreren Ansätzen die Bisalkine **188** und **189** (< 20%) als Nebenprodukte einer Glaser-Kupplung nachgewiesen werden (Abbildung 17).

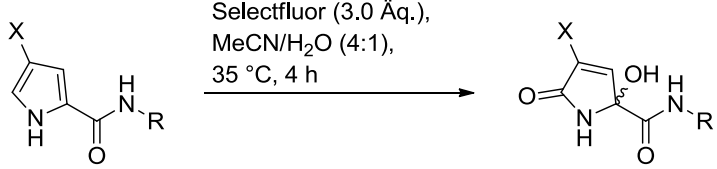
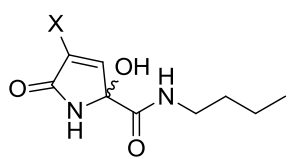
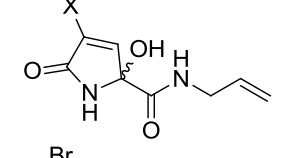
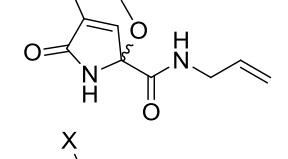
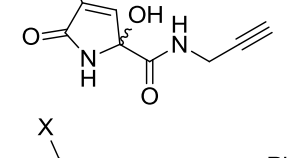
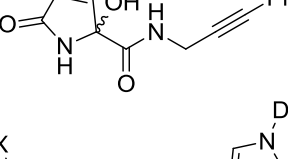
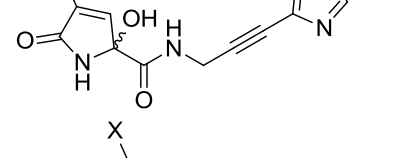
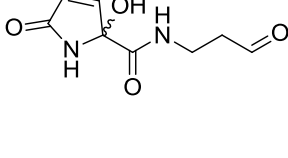


**Abbildung 17:** Auftretende Glaser-Nebenprodukte **188** und **189** bei Sonogashira-Reaktionen.

## 2.3 Reaktionsstudie zur Selectfluor-vermittelten Synthese von Hydroxypyrrolonen

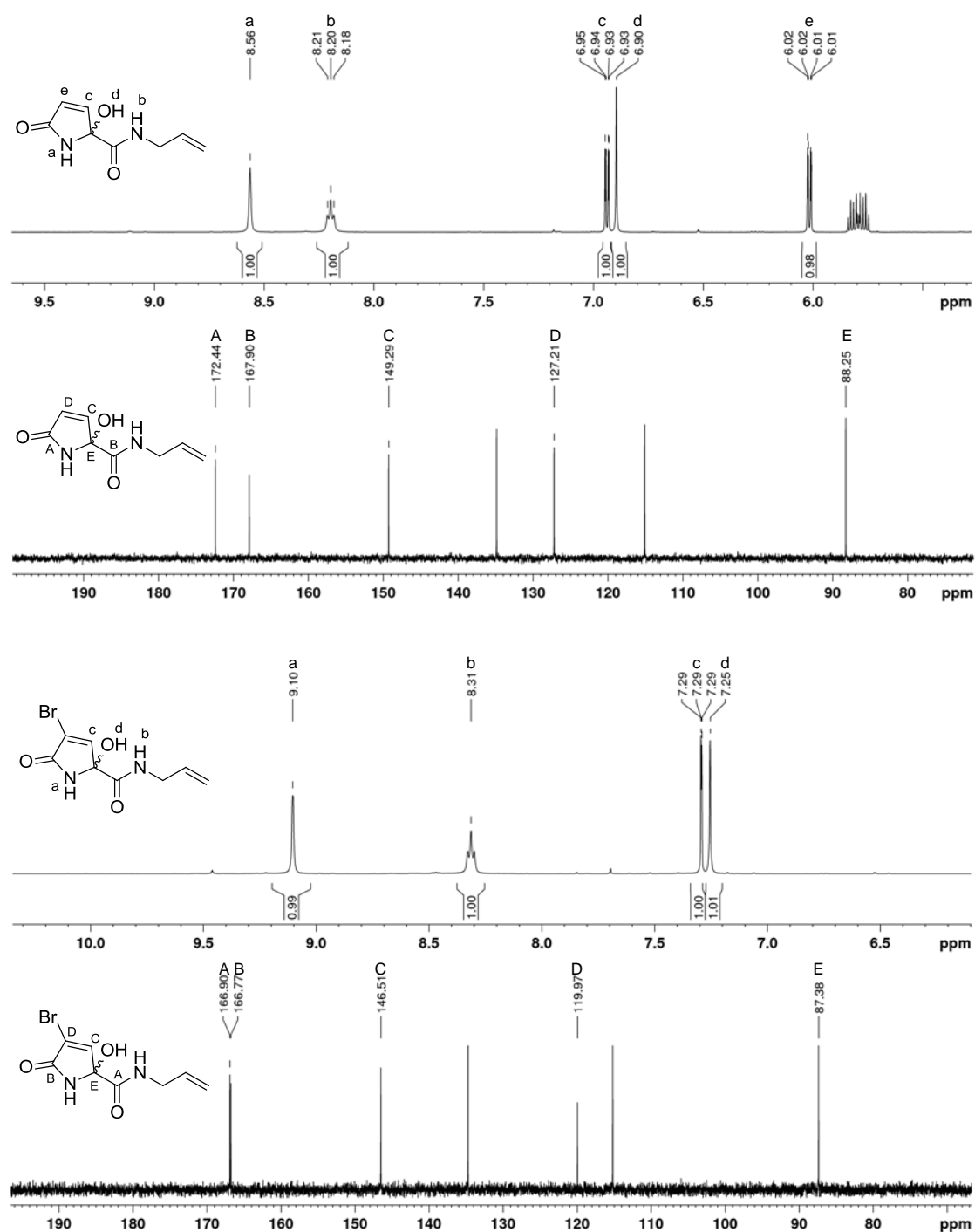
Mit den milderen, optimierten Reaktionsbedingungen zur Darstellung von 2-Hydroxypyrrolonen aus Pyrrolcarboxamiden (Selectfluor (3.0 Äq.), MeCN/H<sub>2</sub>O (4:1), 35 °C, 4 h) konnte die Bandbreite dieser neuen Methode untersucht werden.<sup>[128]</sup> Als Edukte wurden die in Kapitel III.2.2 synthetisierten Amide eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4:** Reaktionsstudie zur Synthese von 2-Hydroxypyrrolonen mittels Selectfluor.

			
Edukt	Produkt	Ausbeute	Bemerkung
163 164		190: X = H : 57% 191: X = Br: 84%	-
165 166		192: X = H : 74% 193: X = Br: 62%	-
166		194 (86%)	Lösungsmittel: MeCN/MeOH (4:1)
167 168		195: X = H : 71% 196: X = Br: 86%	-
177 178		197: X = H : 55% 198: X = Br: 46%	-
179 180		199: X = H : 29% 200: X = Br: 22%	-
175 176		201: X = H : 45% 202: X = Br: 61%	-

Die bromierten *n*-Butyl-, Allyl- und Propargylamide **164**, **166** und **168** reagierten in guten Ausbeuten bis zu 86% zu den entsprechenden Hydroxypyrrolonen **191**, **193** und **196**. Auch deren nicht bromierte Analoga **163**, **165** und **167** konnten in zufriedenstellenden Ausbeuten bis zu 74% zu den Produkten **190**, **192** und **195** umgesetzt werden. Einen Sonderfall stellte die Reaktion von **166** zum Methoxypyrrolon **194** dar. Durch den Einsatz von MeOH anstelle von H<sub>2</sub>O im Lösungsmittelgemisch konnte die Methoxygruppe als letzter Reaktionsschritt durch MeOH eingebaut werden. Dies gelang in einer sehr guten Ausbeute von 86%. Die Anwesenheit einer zusätzlichen aromatischen Teilstruktur, wie bei den Phenylpropargylamiden **177** und **178** reduzierte die Ausbeute der Hydroxypyrrolone **197** und **198** bis auf 50%. Bei den Edukten **179** und **180**, welche eine Imidazol-Teilstruktur enthalten, betrug die Ausbeute an gewünschten Hydroxypyrrolonen **199** und **200** nur noch 20-30%. Damit zeigte sich, dass mit steigender Komplexität der Moleküle, und der Anwesenheit von anderen aromatischen Funktionalitäten, die Ausbeuten zurückgingen. Die generelle Reaktivität von Selectfluor mit weiteren heterozyklischen Strukturen, und eine damit verbundene auftretende Konkurrenzreaktion, könnte eine Ursache für die niedrigeren Ausbeuten an den gewünschten Produkten sein (vgl. Kapitel II.2.6). Ein solches Konkurrenzprodukt konnte allerdings nicht isoliert werden. Generell ergaben sich bei diesen Reaktionen keine fluorierten Produkte, was durch <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie stets kontrolliert wurde. Alle Produkte wurden als racemische Mischungen erhalten.

Um die spektroskopischen Merkmale der synthetisierten 2-Hydroxypyrrolone zu verdeutlichen, sind die relevanten Bereiche der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der Allylverbindungen **192** und **193** in DMSO-*d*<sub>6</sub> dargestellt (Abbildung 18). Diese zeigen beispielhaft die zu erwartenden Signale für alle dargestellten Verbindungen der Reaktionsstudie.



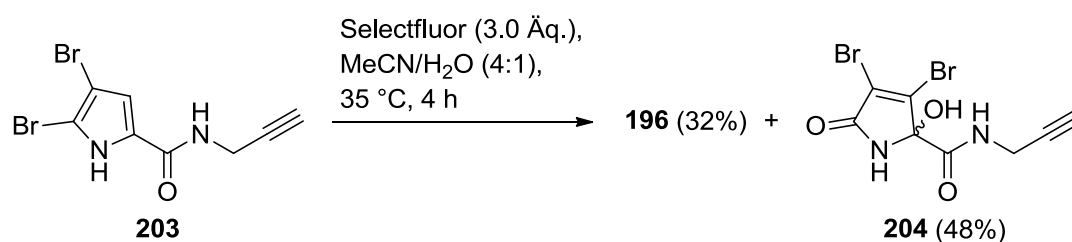
**Abbildung 18:**  $^1\text{H}$ -NMR- (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) und  $^{13}\text{C}$ -NMR- Spektren (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) der Hydroxypyrrolone **192** und **193**.

Das nicht bromierte Hydroxypyrrolon **192** besitzt charakteristische Verschiebungen des Pyrrolon-NH bei 8.56 ppm, bei den entsprechenden bromierten Verbindungen ist dieses deutlich tieffeldverschoben (**193**, 9.10 ppm). Bei beiden Allylverbindungen zeigt die unsubstituierte Pyrrolon-3-Position immer nahezu identische Verschiebungen mit der Hydroxygruppe (6.94 und 6.90 ppm bzw. 7.29 und 7.25 ppm), wobei die Hydroxygruppe als etwas verbreitertes Singulett auftritt. Diese

Signale können sich in anderen Verbindungen dieser Substanzklasse noch weiter überlagern, oder auch gegenteilig anordnen, liegen aber immer bei 7.00-6.90 ppm für die nicht bromierten Hydroxypyrrolone und bei 7.35-7.25 ppm für die bromierten Verbindungen. Eine eindeutige Zuordnung gelingt durch die jeweiligen  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC-Spektren. Ebenso aussagekräftig sind die Signale der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Das hydroxygruppentragende quartäre Pyrrolon-C weist Verschiebungen eines tertiären Alkohols auf (88.3 bzw. 87.4 ppm). Weitere Verschiebungen der Pyrrolon-Kohlenstoffe der nicht bromierten Verbindung **192** sind bei 172.4, 149.3 und 127.2 ppm zu finden. Beim bromierten Analogon **193** liegen diese bei 166.8, 146.5 und 120.0 ppm. Besonders das Signal der Pyrrolon-3-Position konnte aufgrund seiner isolierten Lage im Spektrum als Indikator einer erfolgreichen Umsetzung herangezogen werden.

Unterschiedliche Eigenschaften konnten auch im chromatographischen Verhalten beobachtet werden. Im Allgemeinen besitzen die bromierten Hydroxypyrrolone einen höheren  $R_f$ -Wert gegenüber ihren nicht bromierten Analoga. Für die Verbindungen **192** und **193** liegen diese zum Beispiel bei 0.17 und 0.43 in  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1). Dieses Lösungsmittelgemisch wurde in den meisten Fällen zur Dünnschichtchromatographie eingesetzt, was auch für die erhöhte Polarität der Verbindungen spricht. Ebenso zeigen die Schmelzpunkte der synthetisierten Verbindungen einen deutlichen Trend. Die bromierten Verbindungen besitzen höhere thermische Stabilität. Die Schmelzpunkte der Beispiolverbindungen **192** und **193** lagen bei 128 °C und 191 °C. Generell handelte es sich bei den dargestellten Verbindungen um gut handhabbare und stabile Verbindungen, zumeist Feststoffe, die ohne Probleme in weiteren Reaktionen eingesetzt werden konnten.

Die Naturstofffamilie der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide weist häufig dibromierte Pyrrol-Teilstrukturen auf. Um eine direkte Umsetzung zu einem Hydroxypyrrolon dieser Teilstruktur unter den entwickelten Selectfluorbedingungen zu untersuchen, wurde Alkin **203** eingesetzt (Schema 37). Diese Reaktion lieferte allerdings ein untrennbares Produktgemisch von mono- und dibromiertem Hydroxypyrrolon (**196**, **204**) im Verhältnis 2:3.

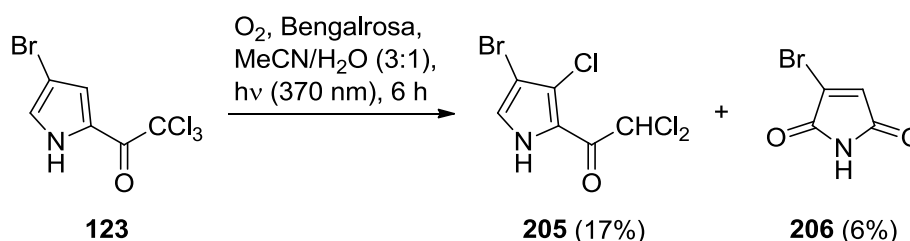


**Schema 37:** Umsetzung des dibromierten Alkins **203** mit Selectfluor.

Das durch die Oxidation freigesetzte Bromatom konnte mit der einzig freien Stelle am Pyrrolon rekombinieren. Dies zeigte, dass für eine mögliche Totalsynthese des marinen Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**) monobromierte und monozyklische Ausgangsverbindungen wie Alkin **168** zu bevorzugen sind. Diese können selektiv zu den entsprechenden Hydroxypyrrolonen umgesetzt werden. Eine 3-Bromierung wurde an bicyklischen, monobromierten Ausgangsverbindungen im weiteren Verlauf der Experimente ebenfalls beobachtet (siehe Kapitel III.3.2.2).

## 2.4 Darstellung von 2-Hydroxypyrrolonen mit Singulett-Sauerstoff

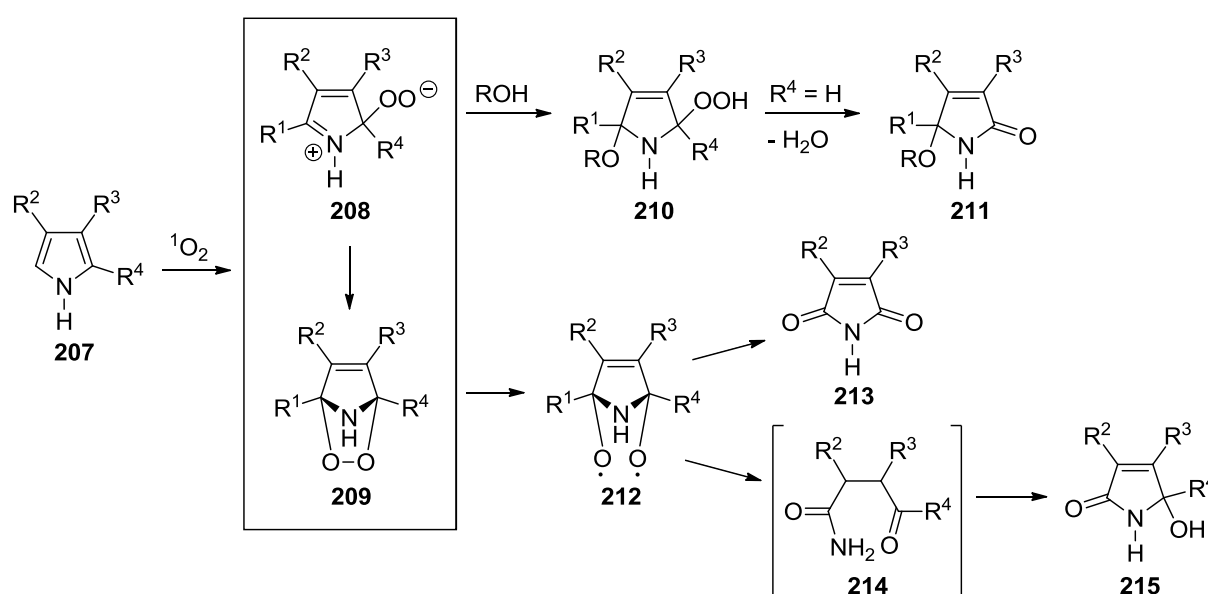
Zur Bewertung der neu entwickelten Methode wurde an dem Trichlormethylketon **123**, den Alkinen **168**, **203** und **216** und der Allylverbindung **166** die bekannte Darstellungsmethode mit Singulett-Sauerstoff zu Hydroxypyrrolonen getestet. Diese Grundbausteine wurden ausgewählt, da die funktionellen Gruppen der Seitenketten für weitere Reaktionen genutzt werden können, um das Kohlenstoffgrundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, insbesondere des Oxocyclostylidols **37**, über Kupplungsreaktionen aufzubauen. Singulett-Sauerstoff wurde unter Bestrahlung bei ~370 nm bei Sauerstoffdurchfluss durch die Reaktionslösung mithilfe des Photosensibilisators Bengalrosa (**90**) erzeugt.



**Schema 38:** Reaktion des Trichlormethylketons **123** mit  $^1\text{O}_2$ .

Das Trichlormethylketon **123** zeigte fast vollständige Zersetzung. Lediglich Dichlormethylketon **205** und 3-Brommaleimid (**206**) konnten in geringen Ausbeuten

erhalten werden (Schema 38). Das Dichlormethylketon **205** muss aufgrund photochemischer, homolytischer Spaltung der C-Cl Bindung und anschließender Anlagerung an der Pyrrol-3-Position entstanden sein. Ob Singulett-Sauerstoff eine Rolle gespielt hat ist unklar. **206** hingegen kann auf bekannte Reaktionen von Pyrrolen mit Singulett-Sauerstoff zurückgeführt werden.<sup>[92]</sup> Ein allgemeiner Reaktionsmechanismus für die Umsetzung von Pyrrol-Derivaten mit  $^1\text{O}_2$  ist in Schema 39 dargestellt. 3-Brommaleimid (**206**) wurde zudem als Naturstoff in dem Schwamm *Axinella brevistyla* gefunden, wo es zusammen mit Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden vorkommt.<sup>[135]</sup>



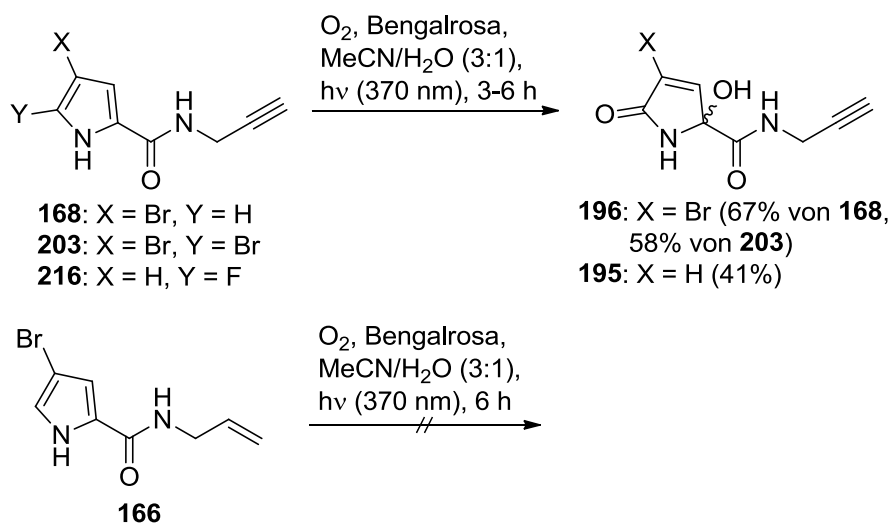
**Schema 39:** Mögliche Reaktionswege von Pyrrolen mit  $^1\text{O}_2$ .

Den ersten Reaktionsschritt stellt meistens eine [4+2]-Cycloaddition an das Pyrrol **207** dar. Dadurch wird das Endoperoxid **209** gebildet, wobei auch das Zwitterion **208** als mögliche Zwischenstufe vorliegen kann. Durch den Zusatz eines Alkohols kann über Hydroxyperoxid **210** das Oxypyrrolon **211** entstehen. Homolytische Spaltung des Endoperoxids zu **212** kann Maleimid **213** oder über einen offenkettigen Zustand **214** das Hydroxypyrrolon **215** liefern.<sup>[92]</sup>

Die Alkine **168**, **203** und **216** konnten mit befriedigenden bis guten Ausbeuten mit  $^1\text{O}_2$  in die entsprechenden 2-Hydroxypyrrolone überführt werden (Schema 40). Der

[135] S. Tsukamoto, K. Tane, T. Ohta, S. Matsunaga, N. Fusetani, R. W. M. van Soest, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1576-1578.

zugrundeliegende Mechanismus verläuft unter den gewählten Bestrahlungsbedingungen anscheinend über die Endoperoxidroute.



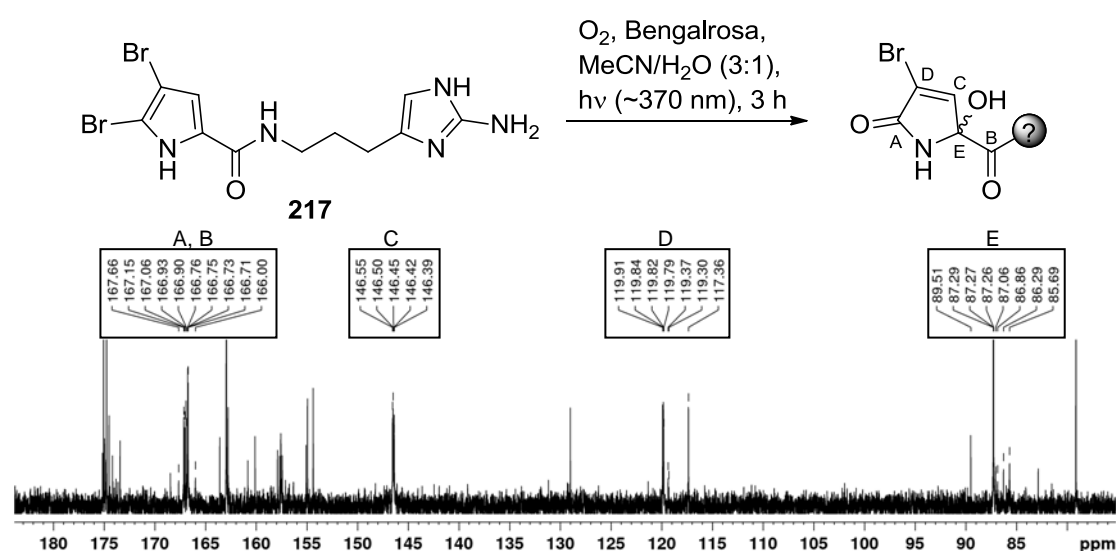
**Schema 40:** Umsetzungen von Alkinen **168**, **203** und **216**, sowie Alken **166** mit  $^1O_2$ .

Interessanterweise lieferten sowohl die monobromierte, als auch die dibromierte Spezies dasselbe Produkt **196**. Dies ist ein entscheidender Unterschied zur Oxidation mit Selectfluor (vgl. Kapitel III.2.1), wo auch das dibromierte Hydroxypyrrolon **204** als Nebenprodukt entstand. Die anfängliche Überlegung, ob aktivierte Sauerstoffspezies wie Singulett-Sauerstoff auch eine Rolle im Reaktionsweg mit Selectfluor spielen könnten, welche in Verbindung mit H<sub>2</sub>O und Licht erzeugt werden, wurde daraufhin verworfen. Singulett-Sauerstoff war auch in der Lage, die fluorierte Verbindung **216** zum unfluorierten Hydroxypyrrolon **195** umzusetzen. Mit Selectfluor gelang die Umsetzung von 5-Fluorpyrrolen nicht. Damit zeigten Selectfluor und Singulett-Sauerstoff zwar überlappendes, aber kein identisches Reaktionsverhalten.

Diese Erkenntnisse ermutigten dazu, dibromierte Naturstoffe, wie Oroidin (**13**), Cyclooroidin (**17**) und Dihydrooroidin (**217**) direkt mit Singulett-Sauerstoff umzusetzen, um so die oxidierte Teilstruktur des Oxocyclostylidols zu generieren. Bei den drei eingesetzten Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden konnte auch tatsächlich der Pyrrolteil in ein Hydroxypyrrolon überführt werden, was anhand der NMR-Daten erkennbar war. Unglücklicherweise entstanden komplexe Produktgemische, die sich auch durch mehrmalige Säulenchromatographie nicht trennen ließen. Charakteristische NMR-Verschiebungen traten als vervielfältigte Anhäufungen von Signalen auf. Dies ist anhand von **217** beispielhaft durch das  $^{13}C$ -NMR-Spektrum (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) in



Schema 41 dargestellt. Man erkennt die erhöhte Anzahl an Signalen in den charakteristischen Bereichen der Hydroxypyrrolone (167, 146, 119 und 87 ppm, vgl. Kapitel III.2.3). Zudem treten eine Vielzahl von weiteren Signalen auf, deren Zuordnung innerhalb eines Moleküls oder deren generelle Zusammengehörigkeit auch durch 2D NMR-Spektroskopie nicht möglich war.



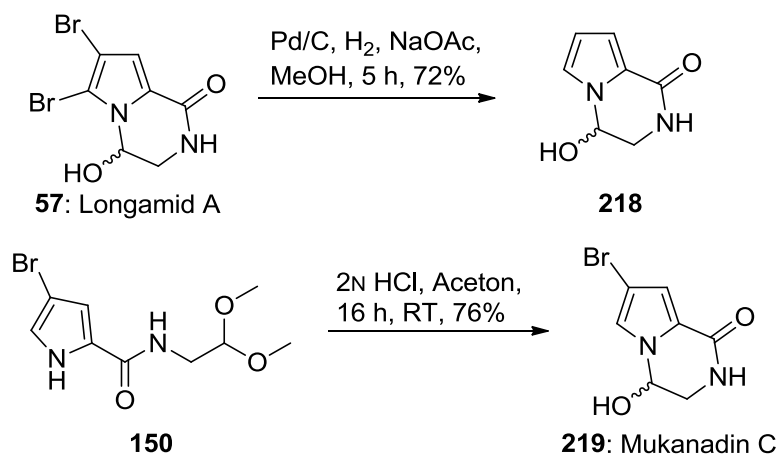
**Schema 41:** Reaktion von Dihydrooroidin (**217**) mit  $^1\text{O}_2$  und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (150 MHz, DMSO- $d_6$ ) des entstehenden Produktgemischs.

Der 2-Aminoimidazolteil der Naturstoffe zersetzte sich anscheinend vollständig in undefinierbare Zersetzungsprodukte, sodass kein eindeutiges Produkt aus diesen Reaktionen isoliert oder charakterisiert werden konnte. Auch Bestrahlungsreaktionen mit anderen 2-Aminoimidazolen, welche keinen zusätzlichen Pyrrolteil enthielten, konnten nicht zur Aufklärung dieses Problems beitragen, da auch hier untrennbare Produkt- und Zersetzungsgemische auftraten.

## 2.5 Selectfluor-Oxidation an bizyklischen Systemen

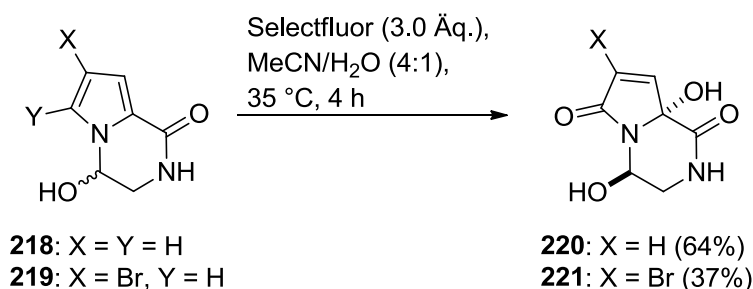
Auf dem Weg zum marinen Naturstoff Oxocyclostylidol (**37**) wurde der Zugang von bizyklischen Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazindionen mit Hydroxypyrrolon-Teilstruktur untersucht. Geringe Mengen dieser Verbindungen konnten schon durch die mikrowellenunterstützte Reaktion des Acetals **149** erhalten werden (Kapitel III.2.1). Als logische Ausgangsstoffe fungierten die kleinen Naturstoffe Longamid A (**57**) und Mukanadin C (**219**). Longamid A wurde nach der bekannten Syntheseroute von Banwell et al.<sup>[65]</sup> synthetisiert und in einem abschließenden Schritt durch Hydrierung

an Palladium debromiert. **219** konnte auf analogem Wege durch saure Entschützung des Acetals **150** dargestellt werden (Schema 42). Das vollständig unbromierte Acetal zyklisierte unter sauren Bedingungen nicht zu **218**, so dass der Umweg über Longamid A (**57**) unausweichlich war.



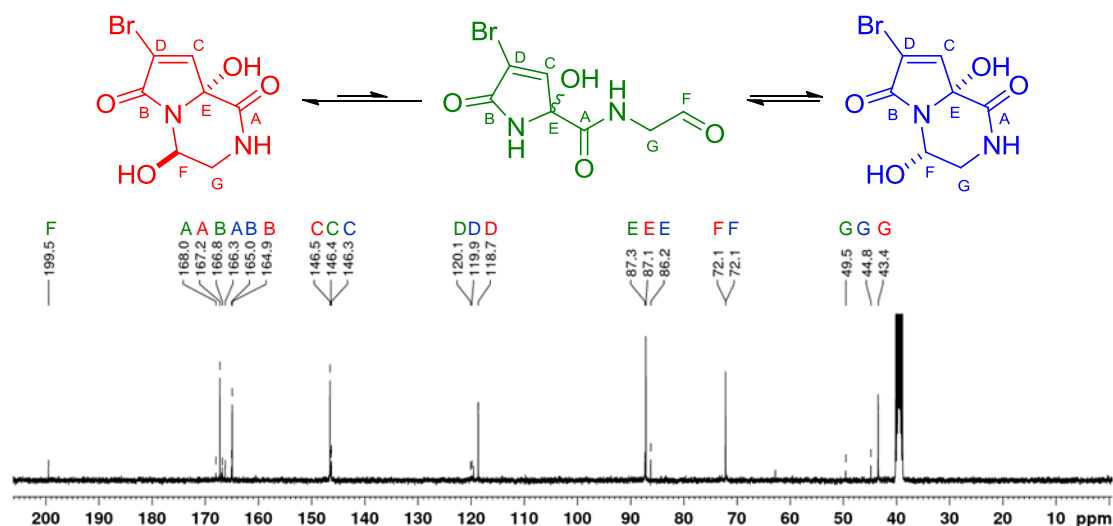
**Schema 42:** Synthese von Debrommukanadin C (**218**) und Mukanadin C (**219**).

Die Bizyklen **218** und **219** wurden zu den Hydroxypyrrolonen **220** und **221** oxidiert (Schema 43).<sup>[128]</sup> Die Umsetzung von **218** zu **220** konnte Moldovan schon in seiner Dissertation durchführen.<sup>[71]</sup> Die entstehenden Produkte waren deutlich schwieriger säulenchromatographisch aufzureinigen als die offenkettigen Hydroxypyrrolone, da sich mehr Nebenprodukte mit ähnlichen *R<sub>f</sub>*-Werten bildeten. Die Bizyklen wurden in einem relativen Diastereomerenverhältnis von 11:1 für **220**, bzw. 8:1 für **221** erhalten. Die bevorzugte *anti*-Konfiguration der Bizyklen konnte durch Analyse der Kopplungskonstanten (<sup>1</sup>H-NMR, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) und MM2-Modeling verifiziert werden. Nur in den dargestellten Diastereomeren kann sich das Proton des *N,O*-Acetals in einer antiperiplanaren Anordnung (<sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 9.1 Hz) zu einem der benachbarten Methylenwasserstoffe (3.47 ppm für **220**, 3.48 ppm für **221**) befinden. Zudem gibt es nur mit dem Proton der Methylengruppen (3.40 ppm für **220** und **221**), welches auf der gleichen Ringseite liegt, eine starke <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY-Korrelation.



**Schema 43:** Selectfluor vermittelte Oxidation von **218** und **219** zu Hydroxypyrrolonen **220** und **221**.

Bei Verbindung **221** konnte im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum neben den beiden Diastereomeren ebenfalls ein geringer Anteil des offenkettigen Aldehyds charakterisiert werden, was die Vermutung nahe legt, dass sich auch hier ein Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren über die offene Form einstellt. Dieses konnte für Longamid A (**57**) durch Racemattrennung über HPLC, und anschließend erneut eintretende Racemisierung ebenfalls beobachtet werden.<sup>[136]</sup> Zur Veranschaulichung sei hier nur das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) in Abbildung 19 dargestellt, welches das Hauptdiastereomer, sowie das Nebendiastereomer und den offenkettigen Aldehyd in deutlich geringerer Intensität zeigt. Die Verschiebung von 199.5 ppm belegt die Anwesenheit des Aldehyds, dessen weitere Verschiebungen nahezu identisch mit denen der bizyklischen Systeme sind.

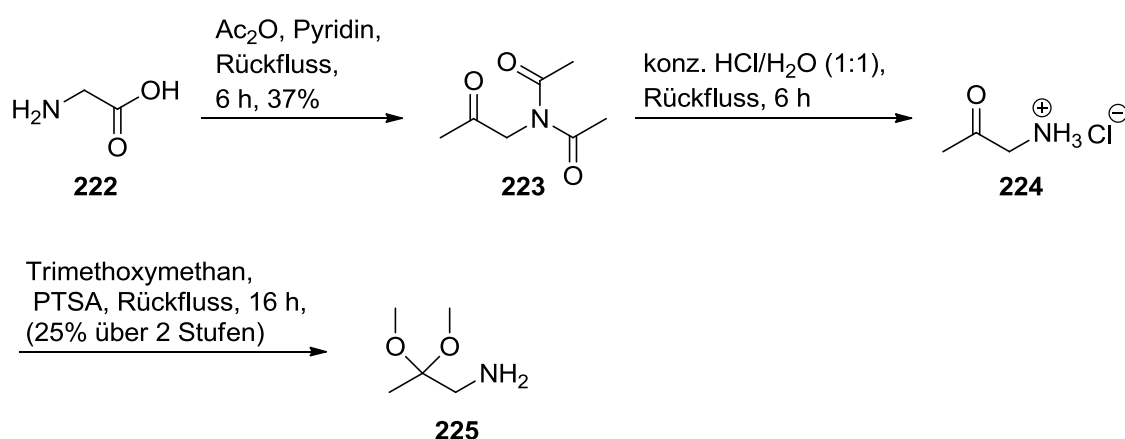


**Abbildung 19:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) von **221**.

Als Modellverbindungen für die Hydroxypyrrolon-Darstellung wurden ebenfalls die Ketone bzw. *N,O*-Ketale **239**, **240** und **241** synthetisiert. Die Einführung der

[136] S. Marchais, A. Al Mourabit, A. Ahond, C. Poupat, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5519-5522.

Methylengruppe erfolgte bereits bei der Synthese des Amins **225**, welches dann mit den entsprechenden Trichlormethylketonen zu den Carboxamiden gekuppelt wurde. Die Synthese des kleinen Aminbausteins **225** erwies sich im Labormaßstab und mit heutigen spektroskopischen und chromatographischen Standards als äußerst aufwendig (Schema 44).<sup>[137]</sup> Die auftretenden Nebenprodukte wurden aufgrund fehlender Reaktionskontrolle nicht erwähnt.



**Schema 44:** Darstellung des Aminbausteins **225**.

Glycin (**222**) wurde in einer Dakin-West-Reaktion zur diacetylierten Verbindung **223** umgesetzt. Dabei sollte auch nach neuerer Literatur die einfach acetylierte Verbindung entstehen, es konnte jedoch lediglich **223** isoliert werden.<sup>[138]</sup> Diese Diskrepanz wurde ebenfalls von Liu und Sayre beobachtet, was zu einer Revision des entstehenden Produkts führte.<sup>[139]</sup> Der allgemeine Mechanismus der Dakin-West-Reaktion von Glycin beginnt mit der Acetylierung am Stickstoffatom von Glycin (**222**) durch Essigsäureanhydrid zu **226** (Schema 45).<sup>[140]</sup> Durch ein weiteres Äquivalent des Acetylierungsmittels wird das gemischte Anhydrid **227** gebildet. Die amidische Teilstruktur kann unter Abspaltung von Essigsäure zum Azlacton **228** zyklisieren. Durch Deprotonierung, in diesem Fall durch die Base Pyridin, kann die  $\alpha$ -Position der mesomeren Grenzstrukturen **229** nukleophil am Essigsäureanhydrid angreifen und wiederum zu **230** acetyliert werden. Eine weitere Acylierung öffnet den fünfgliedrigen Ring zum Ester **231**. Durch Abspaltung von Essigsäureanhydrid und Bildung der Carbonsäure **232** kann durch Decarboxylierung schließlich das Aminoenol **233** bzw.

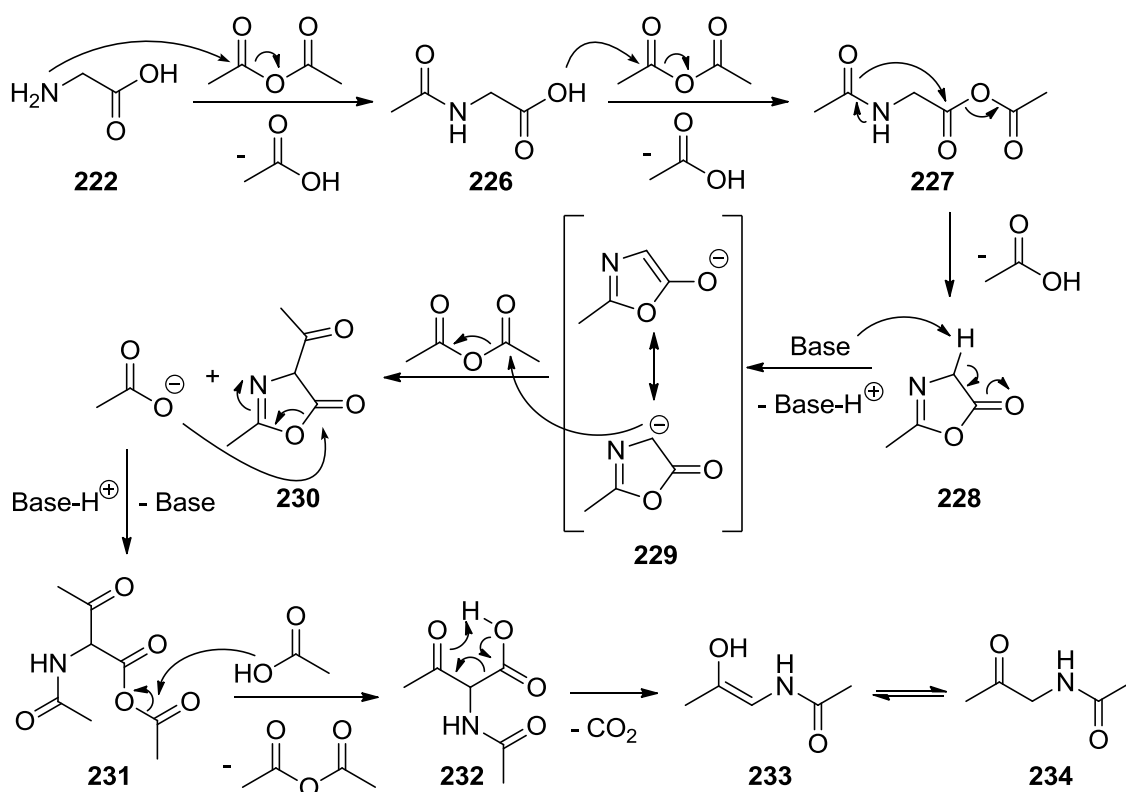
[137] J. D. Hepworth, *Org. Synth.* **1965**, 45, 1-3.

[138] P. Cui, T. L. Macdonald, M. Chen, J. L. Nadler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 3401-3405.

[139] Y. Liu, L. M. Sayre, *Abstract of Papers*, 242nd ACS National Meeting & Exposition, Denver, CO, USA, 28.8.-1.9.2011, ORGN-704.

[140] N. L. Allinger, G. L. Wang, B. B. Dewhurst, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1730-1735.

durch Tautomerie das gewünschte Aminoketon **234** gebildet werden. Beim allgemein anerkannten Mechanismus wird als Produkt das einfach acetylierte Aminoketon **234** gebildet. Dies wurde durch Berechnungen von Intermediaten und möglichen anderen Reaktionsverläufen bestätigt.<sup>[141]</sup> Bei der Reaktion von **222** zu **223** konnte allerdings ausschließlich das zweifach acetylierte Produkt **223** isoliert werden. Eine abschließende Acetylierung durch einen Überschuss an Essigsäureanhydrid am amidischen Stickstoff ist denkbar. Für die weiteren Reaktionsschritte der Synthese zum Amin **225** spielte der Acetylierungsgrad allerdings keine Rolle, weshalb auf eine Aufklärung dieses Phänomens verzichtet wurde. Die abschließenden Syntheseschritte zu Amin **225** stellten die Bildung des Aminiumchlorids **224**, sowie die Acetalbildung mit Trimethoxymethan dar.

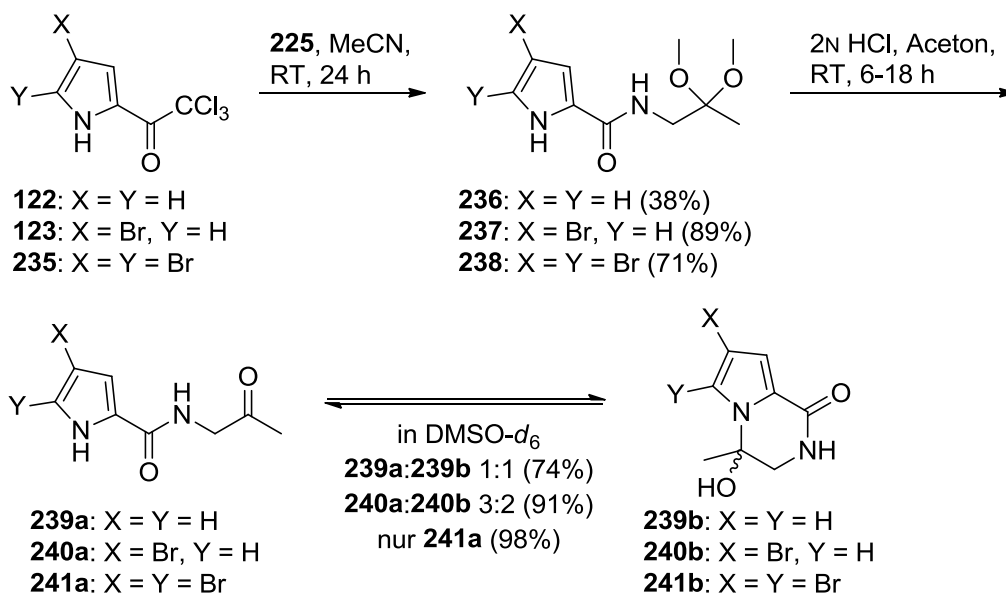


**Schema 45:** Mechanismus der Dakin-West-Reaktion von Glycin.

Mit Amin **225** konnte die Syntheseroute zu den Biyzklen **239**, **240** und **241** wieder von den entsprechenden Trichlormethylketonen **122**, **123** und **235** ausgehend durchgeführt werden. Um den Einfluss der Bromsubstituenten am Pyrrol auf das Zyklisierungsverhalten weiter zu untersuchen, wurden diese drei bekannten Grundbausteine ausgewählt (Schema 46). Es erfolgte zuerst eine Kupplung zu den

[141] L. Dalla-Vechia, V. G. Santos, M. N. Godoi, D. Cantillo, C. O. Kappe, M. N. Eberlin, R. O. M. A. de Souza, L. S. M. Miranda, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9013-9020.

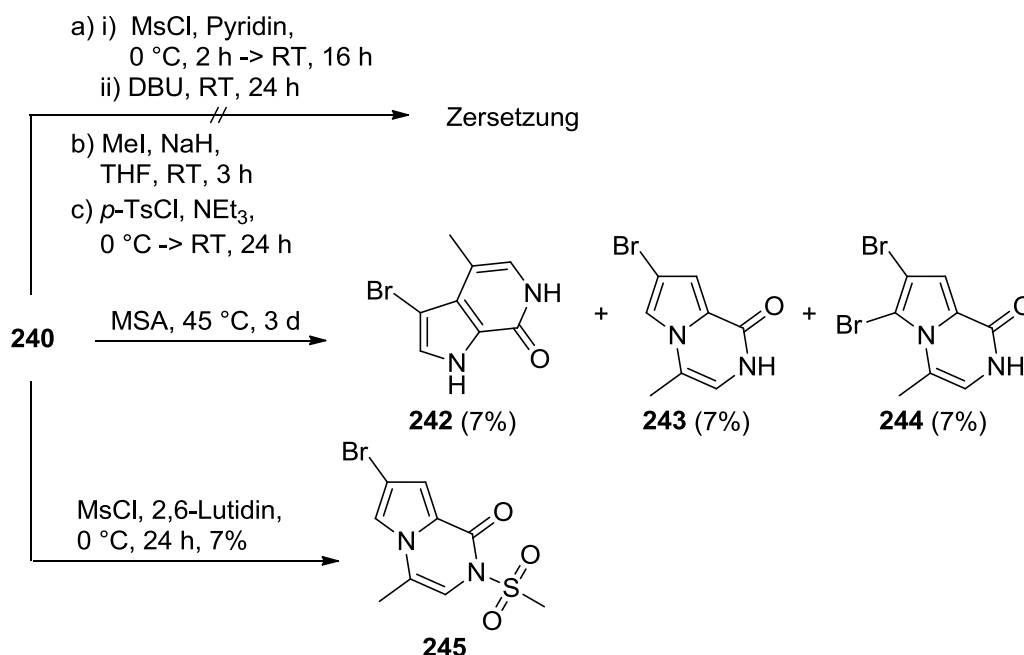
Acetalen **236**, **237** und **238**. Anschließend erfolgte die saure Acetalspaltung, die ähnlich wie bei der Synthese von Mukanadin C (**219**) und Longamid A (**57**) die Zyklisierung über einen nukleophilen Angriff des Pyrrol-Stickstoffs am Carbonylkohlenstoff initiieren sollte.



**Schema 46:** Synthese von im Gleichgewicht-befindlichen, C-methylierten Substrukturen **239**, **240** und **241**.

Interessanterweise zeigte sich im Gegensatz zu den Aldehyden ein anderes Verhalten. Die gebildeten Produkte lagen im Gleichgewicht zwischen offenkettigen Ketonen (**239a**, **240a** und **241a**) und bityklischen Alkoholen (**239b**, **240b** und **241b**) vor. Die Verhältnisse wurden durch Integration der erhaltenen Signale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) ermittelt. Während die nicht bromierten Verbindungen im Verhältnis 1:1 vorlagen, verschob sich mit der Erhöhung des Bromierungsgrads das Verhältnis zur offenkettigen Form, 3:2 für die Reaktion der monobromierten Verbindung **240**. Beim dibromierten Fall konnte nur offenkettiges Produkt **241a** isoliert und identifiziert werden.

Um das Gleichgewicht auf die Seite des gewünschten bityklischen Systems zu verschieben, wurde zum Einen unter Eliminierungsbedingungen versucht zu dehydratisieren. Zum Anderen wurde durch den Einsatz von Methyljodid versucht die Hydroxygruppe zu methylieren, über welche die offenkettige Form gebildet wird, so dass der Bityklus das einzig stabile Produkt wäre. Dies wurde an der monobromierten Verbindung **240** getestet (Schema 47).



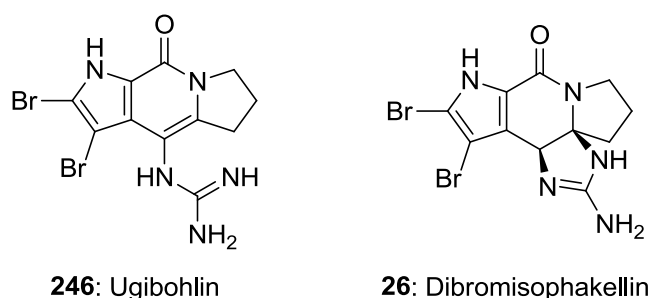
**Schema 47:** Eliminierungsversuche an **240** unter Bildung bizyklischer Produkte.

Bei Reaktionen mit Mesylchlorid in Pyridin, Methyljodid und *p*-Tosylchlorid konnten keine Produkte isoliert werden. Es entstand eine Vielzahl von Verbindungen, die mittels DC detektiert werden konnte. Bei der Reaktion mit Mesylchlorid und einem Zusatz an 2,6-Lutidin konnte in geringer Ausbeute das mesylierte Produkt **245** isoliert werden. Auch hier konnte eine unselektive Nebenproduktbildung beobachtet werden. Es handelte sich bei **245** um das gewünschte bizyklische Grundgerüst, bei dem durch Eliminierung die Hydroxygruppe aus dem Molekül entfernt wurde. Mit Methansulfonsäure (MSA) konnten die drei Verbindungen **242**, **243** und **244** in geringen Ausbeuten isoliert werden. Die Verbindungen **243** und **244** zeigen wiederum den eliminierten Bicyklus, allerdings konnte hier eine zusätzliche Bromanlagerung an der Pyrrol-5-Position bei **244** beobachtet werden. Verbindung **242** zeigt einen anderen Zyklisierungsmodus, hier wurde über die Pyrrol-3-Position der anellierte Sechsring geschlossen. Dies konnte NMR-spektroskopisch durch die Anwesenheit des Pyrrol-NH, sowie durch HMBC-Korrelationen bestätigt werden. Diese Grundstruktur ist ebenfalls bei einigen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden, wie bei Ugibohlin (**246**) und Dibromisophakellin (**26**) zu finden (Abbildung 20).<sup>[142]</sup> Deren Grundstrukturen konnten schon mehrfach gezielt synthetisiert werden.<sup>[143],[144]</sup>

[142] G. H. Goetz, G. G. Harrigan, J. Likos, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1581-1582.

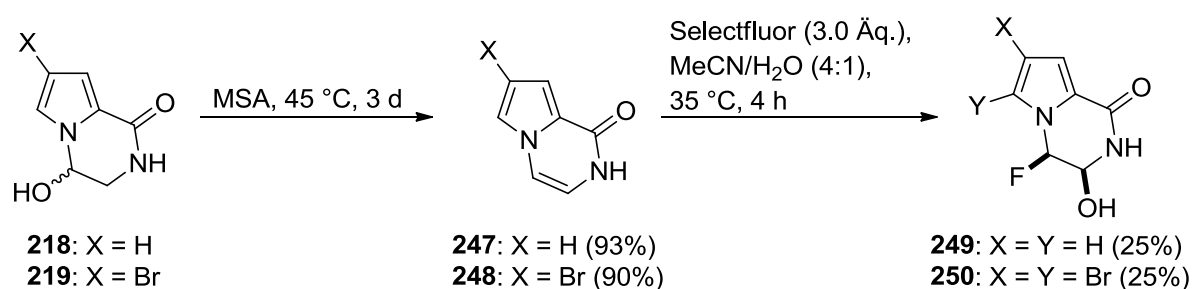
[143] M. Zöllinger, P. Mayer, T. Lindel, *Z. Naturforsch.* **2009**, 64b, 617-623.

[144] C.-W. Chang, C.-C. Wu, Y.-Y. Chang, C.-C. Lin, T.-C. Chien, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10459-10468.



**Abbildung 20:** Strukturen der marinen Naturstoffe Ugibohlin (**246**) und Dibromisophakellin (**26**).

Die gewählten Eliminierungsbedingungen mit Methansulfonsäure lieferten mit den Naturstoffen Mukanadin C (**219**) und Debrommukanadin C (**218**) hervorragende Ausbeuten an Eliminierungsprodukten **247** und **248**. Um die Nutzung von Selectfluor zur Synthese der Hydroxypyrrolone an einem endozyklischen und nicht terminalen Alken zu untersuchen, wurden diese direkt weiter umgesetzt. Erstaunlicherweise lieferte die Reaktion in diesem Fall keinerlei Hydroxypyrrolone, sondern die Fluorhydrine **249** und **250** (Schema 48). Diese konnten als einzige Produkte isoliert und charakterisiert werden.



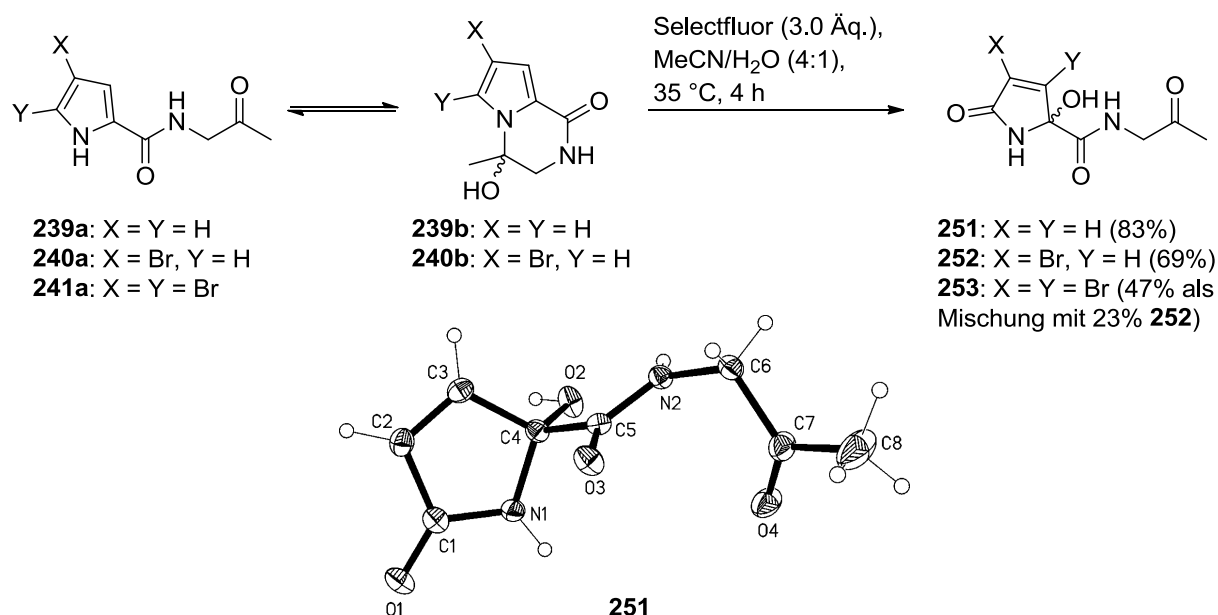
**Schema 48:** Darstellung der Fluorhydrine **249** und **250** mit Selectfluor.

Die Fluorierung in Nachbarschaft zum Pyrrol-Stickstoff konnte aufgrund klarer HMBC-Korrelationen des CHF-Wasserstoffs zu beiden Pyrrol  $\alpha$ -Kohlenstoffen bewiesen werden. Die vicinalen Wasserstoffatome des Fluorhydrins zeigten zudem eine deutliche  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Kopplung und eine kleine  $^3J_{\text{HH}}$  Kopplungskonstante von 1.4 Hz. Modeling (MM2) der möglichen Stereozentren zeigte, dass das abgebildete und entstandene *syn*-Diastereomer gegenüber dem *anti*-Diastereomer energetisch um 5 kJ/mol tiefer lag. Interessant war hier ebenfalls, dass ausgehend von einem monobromierten Edukt **248** das dibromierte Fluorhydrin **250** gebildet wurde. Dieses konnte im Verlauf der Arbeit nur an bereits vorher dibromierten Verbindungen festgestellt werden. Anscheinend besteht die Möglichkeit, dass durch den



vorgeschlagenen SET-Mechanismus der Selectfluoroxidation Bromradikale entstehen, die mit dem Pyrrolring rekombinieren.

Aufgrund der geringen Ausbeuten an C-methylierter, bizyklischer Struktur **243**, wurde auf eine Oxidation zu den Hydroxypyrrolonen verzichtet, stattdessen wurden die im Gleichgewicht befindlichen Verbindungen **239**, **240** und **241** direkt mit den entwickelten Oxidationsbedingungen mit Selectfluor umgesetzt (Schema 49).



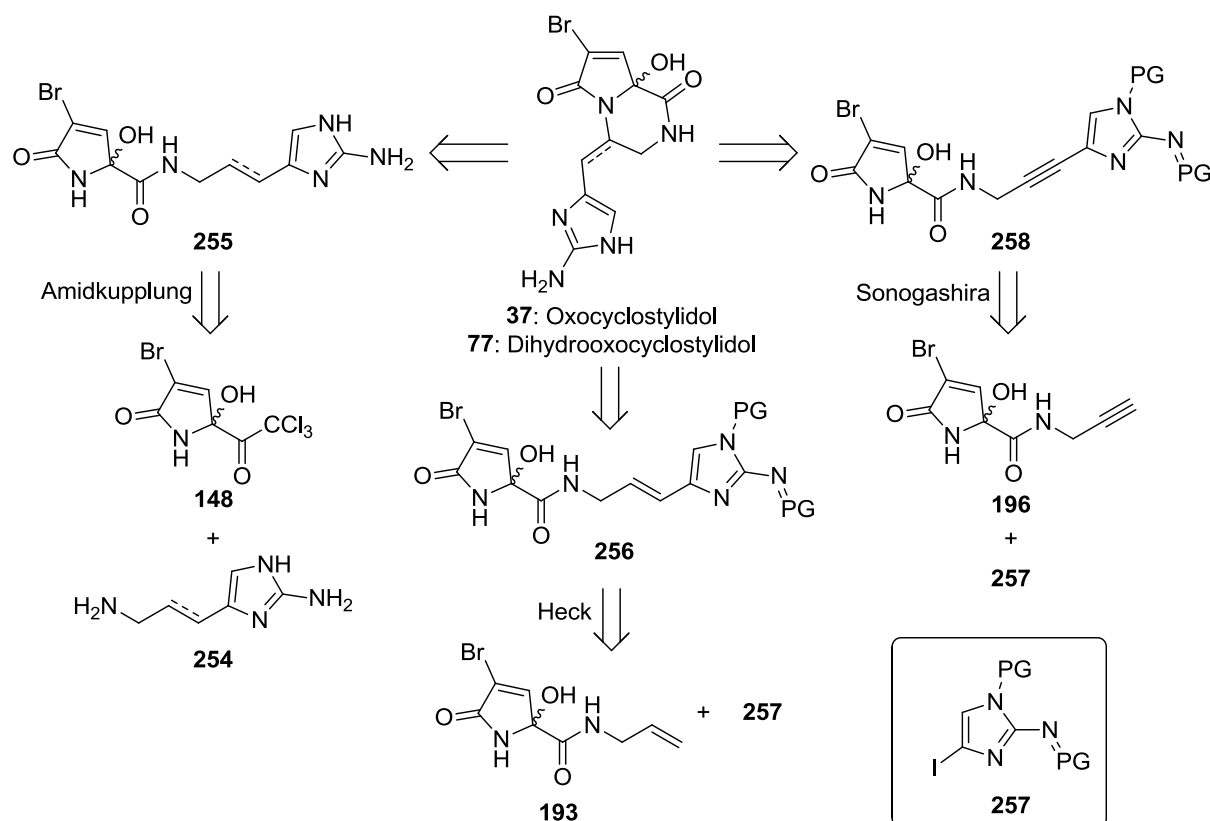
**Schema 49:** Umsetzung der im Gleichgewicht befindlichen Verbindungen **239**, **240** und **241** mit Selectfluor und Röntgenkristallstruktur von **251**.

Dabei stellte sich heraus, dass die offenkettigen Ketone bevorzugt reagierten und ausschließlich offenkettige Hydroxypyrrolone als Produkte entstanden. Die erzielten Ausbeuten lagen mit 70 - 80% in einem sehr guten Bereich. Die Oxidation des dibromierten Ketons **241a**, welches schon in seiner nicht oxidierten Form nur offenkettig vorlag, lieferte ein untrennbares Produktgemisch von Keton **252** und dem dibromierten Keton **253**. Der Brom-Transfer konnte auch schon bei der Oxidation von Alkin **203** beobachtet werden (vgl. Kapitel III.2.1), und scheint eine generelle Nebenreaktion bei der Bildung der Hydroxypyrrolone mit Selectfluor zu sein, sofern die Pyrrol-4- und 5-Positionen bromiert vorliegen. Von Verbindung **251** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden, welche einen unabhängigen Beweis für die Synthese der 2-Hydroxypyrrolone lieferte (Daten der Kristallstruktur in Kapitel V.1, Kristallographischer Anhang).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Zyklisierungsvermögen der Ketone gegenüber den Aldehyden an der 9-Position deutlich abnahm. So lagen die Verbindungen im Gleichgewicht vor. Einen großen Einfluss hatte der Bromierungsgrad des Pyrrols. Das nicht bromierte **239** lag in einem Verhältnis 1:1 zwischen offenkettiger und zyklisierter Struktur vor. Beim monobromierten Fall **240** verschob sich das Gleichgewicht weiter zur offenen Struktur (Verhältnis 3:2). Bei der dibromierten Verbindung **241** reichte die Nukleophilie des Pyrrol-Stickstoffs nicht mehr aus, um den Carbonyl-Kohlenstoff des Ketons anzugreifen und den Ring zu schließen. Bei den entsprechenden Aldehyden liegen Naturstoffe wie Longamid A (**57**) und Mukanadin C (**219**) als Racemat zyklisch vor. Die Reaktion zu den Hydroxypyrrolonen an bizyklischen Systemen gestaltete sich schwieriger als an offenen Pyrrolcarboxamiden. Zum Einen konnten Nebenreaktionen, wie die Bildung von Fluorhydrinen an Doppelbindungen eintreten, auch eine unkontrollierte Bromumlagerung bzw. -wanderung trat schon bei monobromierten Edukten auf.

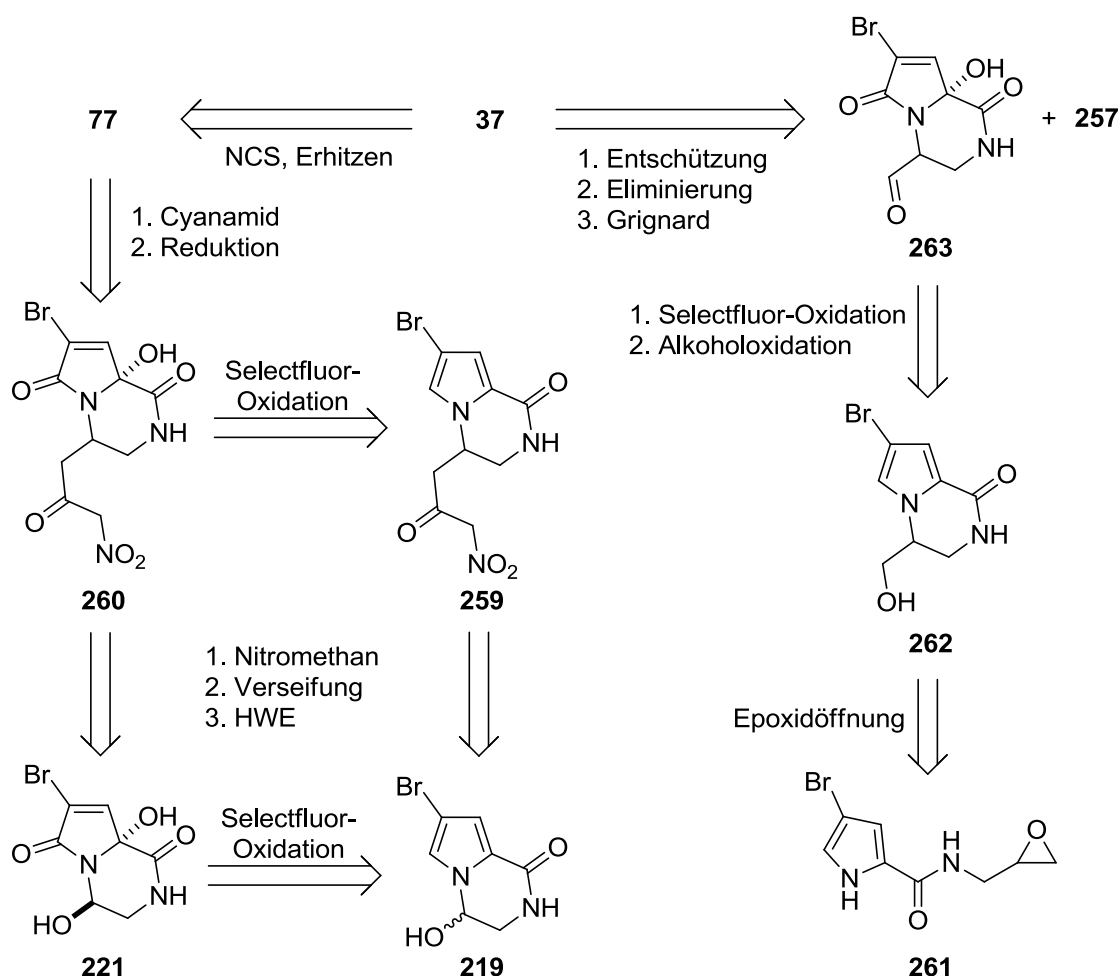
### 3 Zur Synthese von Oxocyclostylidol (37)

Die gewonnenen Erkenntnisse bei der Bildung der Hydroxypyrrolone während der Reaktionsstudie und den Oxidationen der bityklischen Systeme mit Selectfluor führten zu zwei generellen Strategien, den marinen Naturstoff Oxocyclostylidol (**37**) zu synthetisieren. Dabei war zu beachten, dass die Hydroxypyrrolon-Teilstruktur installiert werden musste, bevor sich das 2-Aminoimidazol im Molekül befände. Ansonsten würde dieses bevorzugt oxidiert (siehe Kapitel II.2.4) oder zersetzt, was bei der Reaktion mit  $^1\text{O}_2$  verdeutlicht wurde (siehe Kapitel III.2.4). Entscheidend wäre ebenfalls die Zyklisierung über den Pyrrol- bzw. Hydroxypyrrolonstickstoff. Das Verhalten des Ketons **240** und die damit verbundenen offenkettigen Produkte zeigten, dass ein Weg ohne eintretende Rückreaktion zum offenkettigen Produkt gefunden werden musste. Der erste Syntheseweg, der über offenkettige Edukte verläuft, geht vom oxidierten Trichlormethylketon **148** aus (Schema 50). Dieses sollte direkt mit dem entsprechenden Amin **254** gekuppelt werden, um das Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aufzubauen. Zwei weitere Syntheserouten verliefen ausgehend von Propargylamid **196** und Allylamid **193**, welche in der Reaktionsstudie dargestellt wurden und gut zugänglich sind. Diese sollten durch Palladium-katalysierte Heck- und Sonogashira-Reaktionen mit einem iodierten 2-Aminoimidazol-Baustein (**257**) zunächst zum Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide gekuppelt werden. In allen drei Fällen wäre die Zyklisierung, in Form einer intramolekularen Hydroamidierung über die Doppel- oder Dreifachbindung, der abschließende und entscheidende Schritt zur Totalsynthese des Naturstoffs **37** oder zunächst dessen dihydrierter Form **77**.



**Schema 50:** Retrosynthese von **37** über offenkettige Edukte.

Der zweite generelle Weg bestünde in der Synthese von Oxocyclostylidol (**37**) ausgehend von bizyklischen Systemen (Schema 51). Der abschließende Schritt könnte wieder die Installation der exozyklischen Doppelbindung von **77** zu **37** sein. Die 2-Aminoimidazol-Teilstruktur könnte durch Reduktion und Behandlung mit Cyanamid des Nitroketons **260** erzeugt werden. Dieses könnte durch Alkenylierung mittels einer HWE-Reaktion und einer Seitenkettenverlängerung mit Nitromethan aus dem oxidierten Bizyklus **221** dargestellt werden. Den wichtigsten Ausgangsstoff stellt hier der marine Naturstoff Mukanadin C (**219**) dar, welcher durch die entwickelte Selectfluor-Oxidation in das entsprechende Hydroxypyrrolon überführt wird. Wann die Oxidation zur Hydroxypyrrolon-Teilstruktur auf diesem Weg am sinnvollsten wäre, müsste während der Syntheseroute geklärt werden, weshalb auch das Nitroketon **259** eine logische Substruktur auf dem Weg zu **37** darstellte.



**Schema 51:** Retrosynthese von **37** über bityklische Vorstufen.

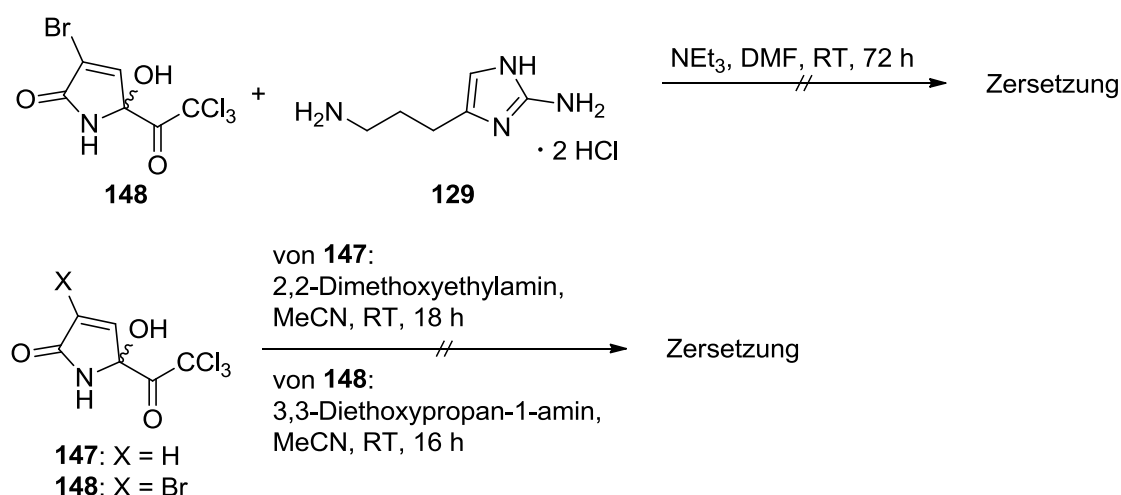
Einen weiteren Zugang zu einem bityklischen Grundgerüst könnte das Epoxid **261** bieten, welches durch Lewis-saure oder basische Öffnung und anschließendem nukleophilen Angriff des Pyrrol-Stickstoffs im Idealfall den Alkohol **262** lieferte. Dieser könnte zum Aldehyd und Hydroxypyrrolon in **263** oxidiert werden. Durch eine Grignard-Reaktion mit dem entsprechenden 2-Aminoimidazolbaustein (**257**), Eliminierung zur Doppelbindung und Entschützung könnte Oxocyclostylidol **37** erhalten werden.

### 3.1 Synthese über offenkettigen Oxocyclostylidol-Derivate

#### 3.1.1 Syntheseansätze zur Transformation von Trichlormethylketonen zum oxidierten Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide

Als erster Zugang zu einem offenkettigen Grundgerüst mit oxidierter Pyrrol-Teilstruktur sollte ausgehend vom Trichlormethylketon **148** die direkte Kupplung mit

Diamin **129** zum Amid durchgeführt werden. Dabei wurde zunächst das Diamin mit gesättigter Alkylseitenkette verwendet (Schema 52). Dieser Baustein ist gut zugänglich und konnte auch schon in der Synthese von offenkettigen Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden eingesetzt werden. Die erste Synthese und Aufbau der 2-Aminoimidazol-Teilstruktur verlief unter einer ökologisch problematischen Na/Hg-Reduktion von L-Ornithin-methylester, welche aber heutzutage durch über ein Weinreb-Amid umgangen werden kann.<sup>[145],[146]</sup> Ein entsprechender 2-Aminoimidazolbaustein mit ungesättigter Seitenkette könnte ebenfalls eingesetzt werden, um ein oxidiertes Analogon von Oroidin (**13**) darzustellen, und dieses im Anschluss zu zyklisieren. Die Reaktion lieferte allerdings eine untrennbare Mischung, die eine Vielzahl von Zersetzungsprodukten zeigte. Auch die Vereinfachung des Systems, indem die zuvor oft verwendeten 2,2-Dimethoxyethylamin und 3,3-Diethoxypropan-1-amin als Aminkomponente eingesetzt wurden, ergaben nicht die gewünschten Amide als Kupplungsprodukte.



**Schema 52:** Versuchte Amidkupplung mit oxidierten Trichlormethylketonen **147** und **148**.

Somit kamen die oxidierten Trichlormethylketone **147** und **148** als Grundbausteine für eine Totalsynthese von Oxocyclostylidol (**37**) nicht in Betracht, zumal diese auch nur in verhältnismäßig geringer Ausbeute im Mikrowellenreaktor dargestellt werden konnten. Die Oxidation der Pyrrol-Teilstruktur musste zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese erfolgen. Somit wurde der Fokus der Synthese zunächst auf monobromierte Pyrrol-Derivate gelegt, um damit eine geeignete Zwischenstufe zu synthetisieren, welche die Oxidationsbedingungen mit Selectfluor zum

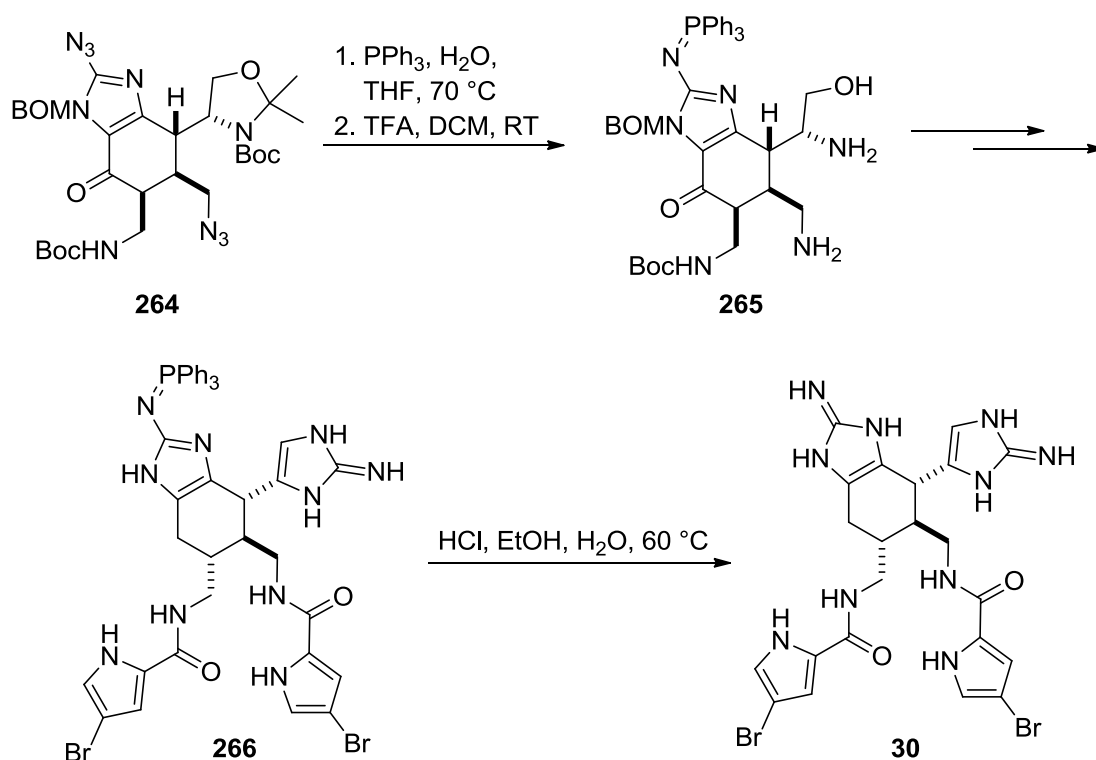
[145] A. Olofson, K. Yakushijin, D. A. Horne, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1248-1253.

[146] A. Žula, D. Kikelj, J. Ilaš, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3999-4001.

Hydroxypyrrolon in guten Ausbeuten durchlaufen könnte. Ebenso vorteilhaft erschien eine Maskierung der 2-Aminoimidazolstruktur, die bei vorherigen Oxidationsreaktionen, u. a. mit Selectfluor und  $^1\text{O}_2$ , bevorzugt und unkontrolliert zuerst reagierte.

### 3.1.2 Synthese eines offenkettigen „Oxocyclostylidols“

Eine weitere Route sollte ausgehend vom Alkin **196** in einer Sonogashira-Reaktion das Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide liefern. Das 2-Aminoimidazol sollte dabei als Iminophosphoran geschützt vorliegen.<sup>[147]</sup> Dies konnte schon erfolgreich in der Naturstoffsynthese von Pyrrol-Imidazol-Alkaloiden eingesetzt werden. Chen et al. verwendeten bei der Totalsynthese von Ageliferin (**30**) ein Iminophosphoran, das über das Azid **264** in **265** gebildet wurde (Schema 53). Dieses stellte sich als durchaus stabile Funktion heraus, die durch einen Großteil der Synthese getragen wurde. Im letzten Syntheseschritt konnte das freie Amin und somit der Naturstoff **30** unter sauren Bedingungen aus der Vorstufe **266** erhalten werden.<sup>[148]</sup>

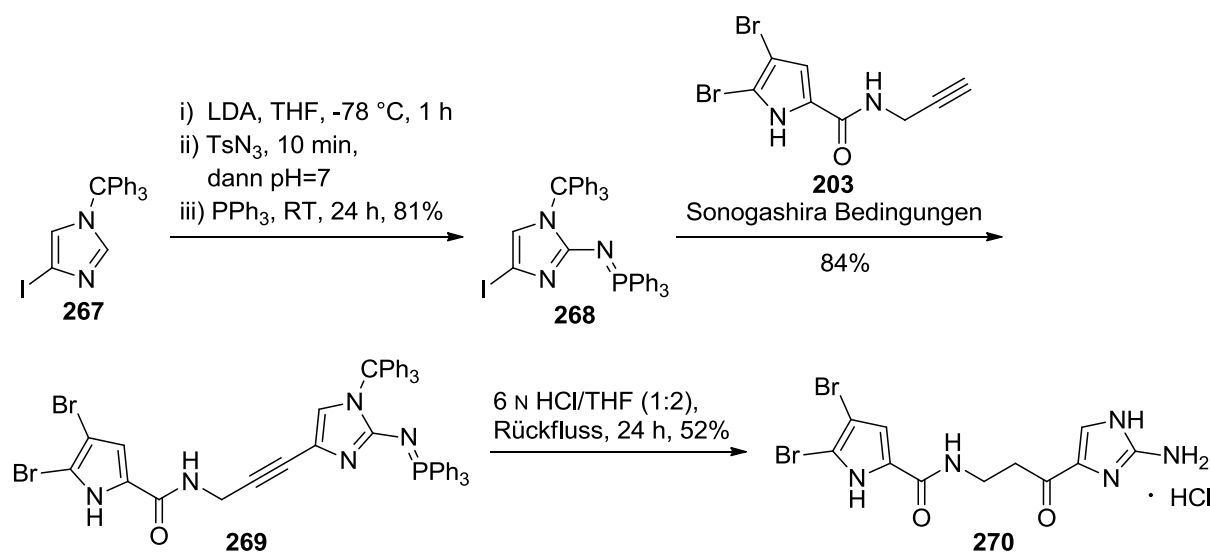


**Schema 53:** Synthese von Ageliferin (**30**) unter Verwendung eines Iminophosphorans nach Chen.

[147] C. Pöverlein, N. Jacobi, P. Mayer, T. Lindel, *Synthesis* **2007**, 3620-3626.

[148] X. Wang, Z. Ma, J. Lu, X. Tan, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15350-15353.

Pöverlein konnte bereits 2007 zeigen, dass ein Iminophosphoran als Schutzgruppe des 2-Aminoimidazols fungieren kann.<sup>[147]</sup> Ein entsprechender Baustein **268** konnte aus geschütztem Iodimidazol **267** durch Azidierung und Staudinger-Reduktion dargestellt werden und anschließend in einer Sonogashira-Reaktion zum dehydrierten Oroidin-Derivat **269** umgesetzt werden (Schema 54). Als schwierig erwies sich die anschließende Entschützung zum freien 2-Aminoimidazol unter wässrig-sauren Bedingungen in Gegenwart der Dreifachbindung. Diese neigte stark zur Hydratisierung, so dass nur Keton **270** erhalten werden konnte.

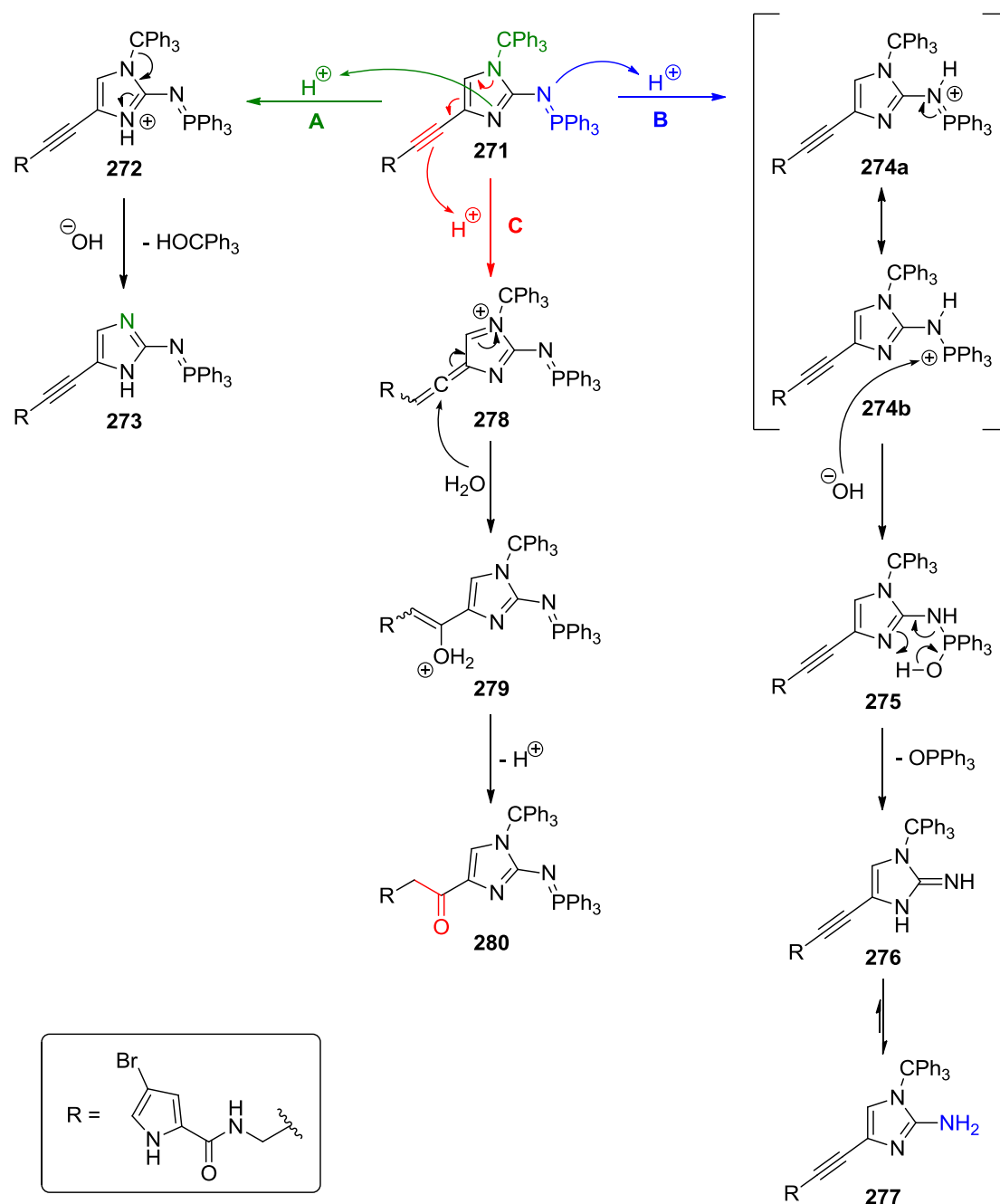


**Schema 54:** Darstellung des Iminophosphorans **268** zur Synthese von Keton **270** nach Pöverlein.

Um Oxocyclostylidol über eine Zyklisierung der Dreifachbindung zu erhalten, mussten Entschützungsbedingungen gefunden werden, welche das 2-Aminoimidazol liefern, die Dreifachbindung aber tolerierten. Prinzipiell müssen drei mögliche Reaktionswege berücksichtigt werden, die alle unter sauren Bedingungen und Wasserzusatz ablaufen können. Diese sind in Schema 55 gezeigt. Durch Protonierung des Imidazols **271** zu **272** könnte die Tritylgruppe abgespalten werden und durch wässrige Aufarbeitung Triphenylmethanol und Produkt **273** als hypothetische Produkte dieses Reaktionswegs (Weg A) entstehen. Durch Protonierung des Iminophosphoran-Stickstoffs könnten sich die mesomeren Grenzstrukturen **274a/274b** ausbilden. Zugewetztes H<sub>2</sub>O könnte am Phosphoratom angreifen und in einem 6-gliedrigen Übergangszustand (**275**) Triphenylphosphanoxid abspalten und **276** bilden. Das Gleichgewicht läge dann auf der Seite des 2-Aminoimidazols **277** (Weg B). Als letzte Möglichkeit könnte die Dreifachbindung protoniert werden und das Allen **278** generieren. Durch einen nukleophilen Angriff



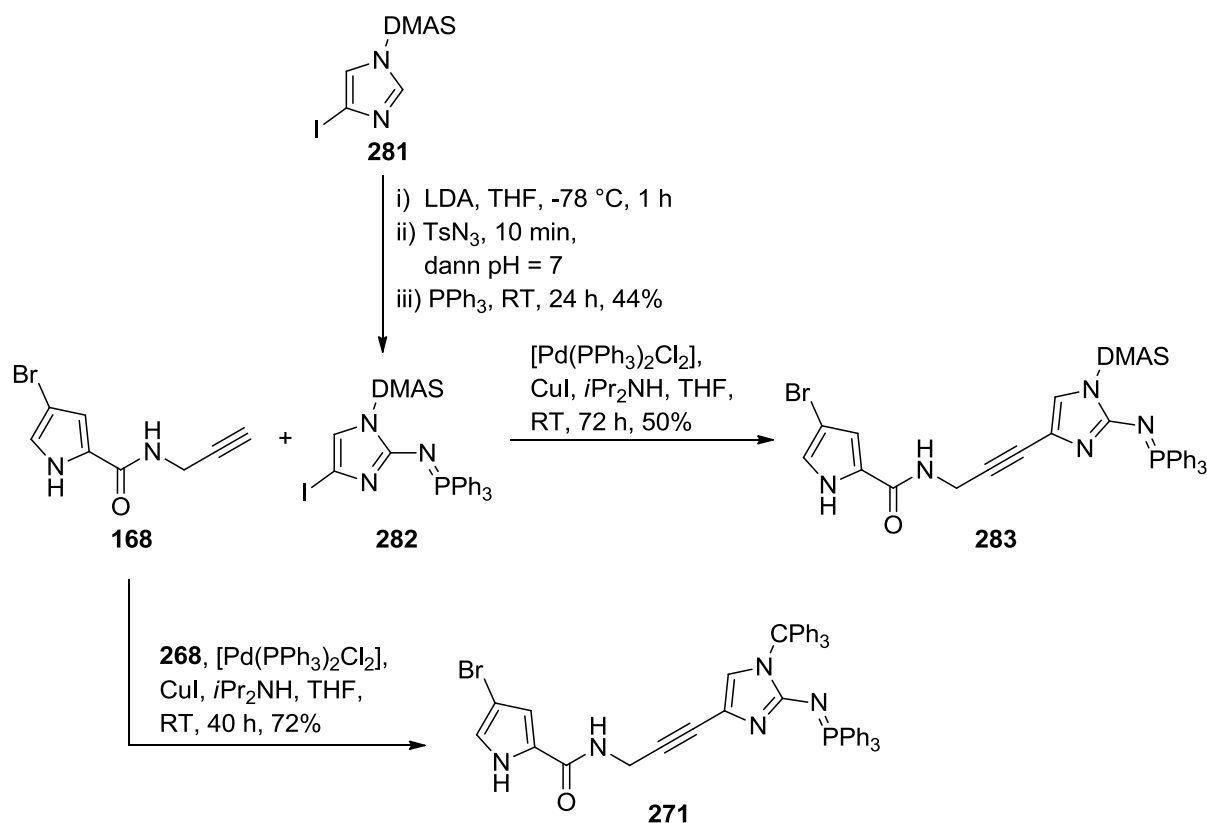
von H<sub>2</sub>O, der zu **279** führen würde und abschließender Deprotonierung könnte das Keton **280** gebildet werden (Weg C). Bei Pöverlein liefen alle Reaktionen scheinbar simultan ab, so dass sich vollständig entschütztes und hydratisiertes Produkt **270** bildete. Ob es eine Reaktionsreihenfolge gibt, mussten die folgenden Experimente zeigen.



**Schema 55:** Mögliche Reaktionen bei der Entschützung von **271** unter sauren Bedingungen.

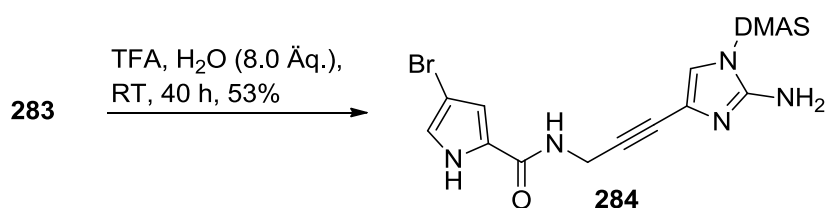
Dazu wurde neben der Trityl- auch die DMAS- (**281**, Dimethylaminosulfonyl) Schutzgruppe am Imidazol verwendet. Zudem wurde das monobromierte Alkin **168** verwendet, um den richtigen Bromierungsgrad des Naturstoffs bereits vorzulegen.

Das DMAS-geschützte Iminophosphoran **282** wurde nach den Bedingungen von Pöverlein hergestellt und dann in einer Sonogashira-Reaktion eingesetzt (Schema 56). Ebenso wurde der tritylgeschützte Baustein **268** (Darstellung analog Pöverlein mit 74% Ausbeute)<sup>[147]</sup> eingesetzt, um anschließend verschiedene Entschützungsbedingungen zu testen.



**Schema 56:** Synthese der Alkynylimidazol-Derivate **283** und **271**.

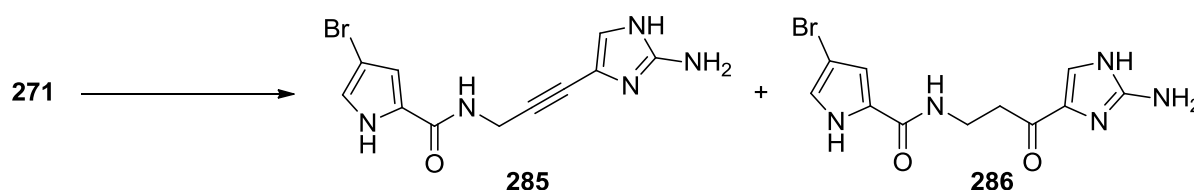
Die Sonogashira-Reaktionen liefen bei langen Reaktionszeiten in mäßigen bis guten Ausbeuten von bis zu 72% ab. Mit den Alkinen **283** und **271** konnten verschiedene Bedingungen zum Entschützen getestet werden. Ein Aspekt war, die eingesetzte Menge an H<sub>2</sub>O so gering wie möglich zu halten, um die Hydratisierung des Alkins zu vermeiden. Die DMAS-geschützte Verbindung **283** zeigte bei Entschützung unter sauren Bedingungen mit stöchiometrischen Mengen H<sub>2</sub>O, dass es prinzipiell möglich ist das 2-Aminoimidazol zu generieren, ohne die Dreifachbindung anzugreifen (Schema 57). Allerdings konnte in keinem der Experimente eine gleichzeitige Abspaltung der DMAS-Schutzgruppe beobachtet werden. Unter wasserfreien Bedingungen (PTSA, THF, 20 h, RT → Rückfluss) fand keine Reaktion statt. Unter wässrigen Bedingungen (MeOH/konz. HCl (4:1), TFA/H<sub>2</sub>O (1:1)) entstanden nicht isolierbare Produktmischungen.



**Schema 57:** Versuchte Entschützung des DMAS-geschützten Iminophosphorans **283**.

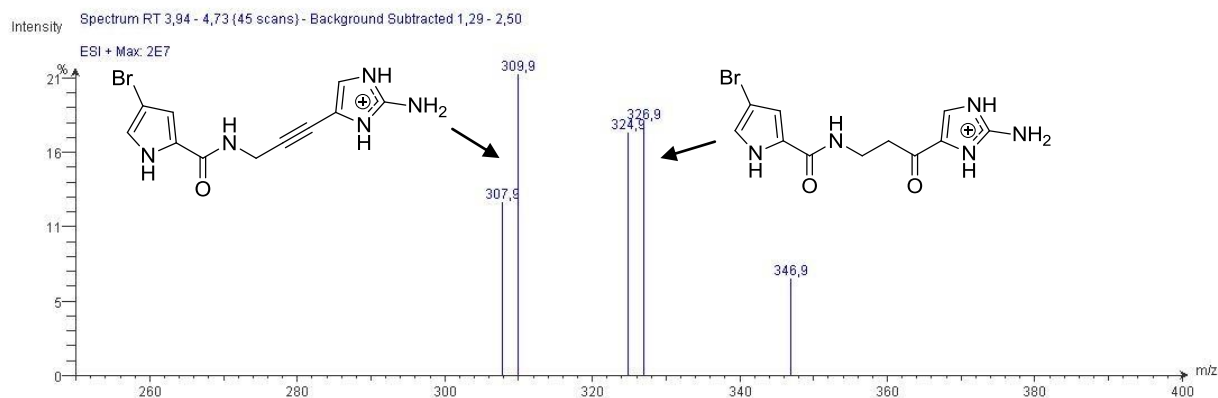
Die Tatsache, dass sich die DMAS-Schutzgruppe nicht abspalten ließ, sobald das Amin in 2-Position am Imidazol gebildet wurde, konnte auch Jacobi an kleineren Imidazolbausteinen beobachten.<sup>[149]</sup> Somit wurde der Fokus wieder auf die etwas labilere Tritylschutzgruppe gelegt. Schon bei der Sonogashira-Reaktion zu **271** konnten kleine Mengen des Abspaltungsprodukts Triphenylmethanol per DC nachgewiesen werden. Es wurden verschiedene Bedingungen und Aufarbeitungsmethoden getestet, wobei sich auch an Pöverleins Vorversuchen orientiert wurde.<sup>[147]</sup> Die Optimierungen und Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

[149] N. Jacobi, T. Lindel, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5415-5425.

**Tabelle 5:** Optimierung der Entschützungsbedingungen zum freien 2-Aminoimidazol **285**.

Eintrag	Bedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute ( <b>285</b> )	Ausbeute ( <b>286</b> )
<b>1</b>	TFA, H <sub>2</sub> O (4.0 Äq.), 0 °C → RT, 18 h	RP-18 [MeOH/H <sub>2</sub> O/HCOOH (60:40:1)]	-	-
<b>2</b>	TFA/H <sub>2</sub> O (5:1), RT, 24 h	Ausfällen mit Et <sub>2</sub> O	-	-
<b>3</b>	THF/6 N HCl (2:1), Rückfluss, 6 h	RP-18 [MeOH/H <sub>2</sub> O (2:1) + 0.5% TFA]	-	-
<b>4</b>	i) AcOH, RT, 5 d ii) H <sub>2</sub> O, Rückfluss, 1 h	-	-	-
<b>5</b>	AcOH/THF/H <sub>2</sub> O (2:6:1), RT, 24 h	-	-	-
<b>6</b>	THF/6 N HCl (2:1), RT, 2 d → Rückfluss, 30 min	<i>n</i> BuOH-Extraktion, RP-18 [MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)]	39%	40%
<b>7</b>	THF/6 N HCl (2:1), Rückfluss, 20 min	waschen mit Et <sub>2</sub> O, <i>n</i> BuOH-Extraktion, RP-18 [MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)]	42%	-

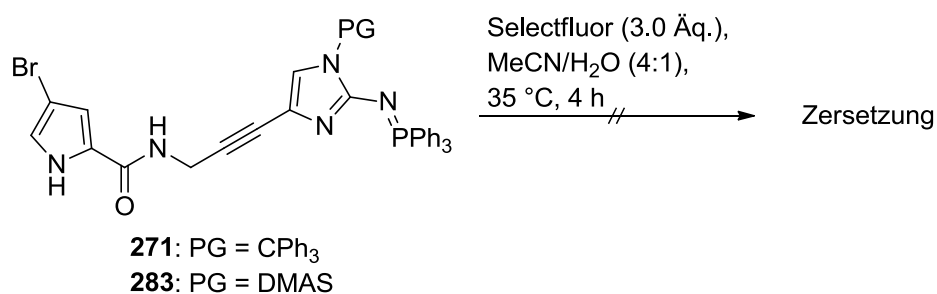
Bei den ersten Versuchen (Eintrag 1-3) konnte zwar ein Umsatz beobachtet werden, die isolierten Verbindungen wiesen jedoch keine NMR-Verschiebungen auf, die auf das gewünschte Produkt **285** oder die hydratisierte Form **286** schließen ließen. Bei Eintrag 4 konnte nur das hydratisierte Produkt **286** mittels DCMS (ESI) nachgewiesen werden, daher erfolgte hier keine Aufarbeitung. Es wurde gefolgert, dass zu langes Erhitzen die Hydratisierung des Alkins begünstigte. Daraufhin wurden die Reaktionsbedingungen milder gewählt, bei RT zeigte sich allerdings kein Umsatz, und Edukt **271** konnte zurückgewonnen werden (Eintrag 5).



**Abbildung 21:** ESI-Massenspektrum der Produktzonen von **285** und **286**.

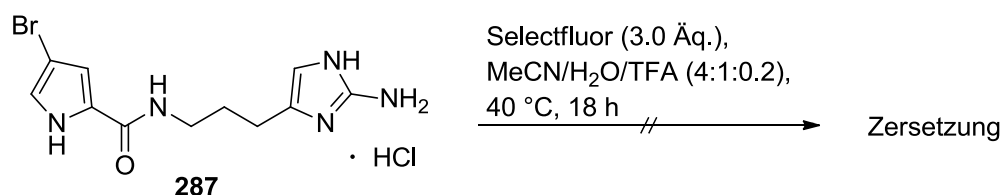
Bei Eintrag 6 konnten erstmals beide gebildeten Verbindungen (**285** und **286**) mittels ESI-Massenspektrometrie aus der Reaktion nachgewiesen werden (Abbildung 21). Die charakteristische Aufspaltung von zwei Masseneinheiten bei monobromierten Verbindungen half auch generell, Verbindungen dieser Klasse mittels DC-ESI-MS schnell zu identifizieren. Die Verbindungen **285** und **286** konnten durch Extraktion mit *n*BuOH und anschließender säulenchromatographischer Reinigung an RP-18 Kieselgel auch isoliert und getrennt werden. Somit konnte gezeigt werden, dass es ein Reaktionsfenster gibt, in dem das 2-Aminoimidazol geschützt wird und das Alkin noch nicht mit H<sub>2</sub>O reagiert. Dieses Ergebnis konnte durch kürzeres Erhitzen unter Rückflusskühlung noch verfeinert werden, so dass nur das gewünschte Alkin **285** erhalten wurde (Eintrag 7). Die Aufarbeitung nahm ebenfalls einen entscheidenden Einfluss auf die Produktausbeute und -bildung. Hier konnten durch vorheriges Waschen mit Et<sub>2</sub>O und anschließende Extraktion mit *n*BuOH alle Salz- und Schutzgruppenfragmente abgetrennt werden. Unter sauren Bedingungen zeigte sich somit auch generell, dass die Tritylgruppe im Gegensatz zur DMAS-Schutzgruppe vollständig abspaltbar war.

Nachdem die Entschützung am Testsystem erfolgreich war, wurde ebenfalls versucht, die geschützten Verbindungen **271** und **283** direkt mit Selectfluor (**109**) umzusetzen, um so die Hydroxypyrrolon-Teilstruktur zu generieren (Schema 58).



**Schema 58:** Umsetzung der geschützten Verbindungen **271** und **283** mit Selectfluor.

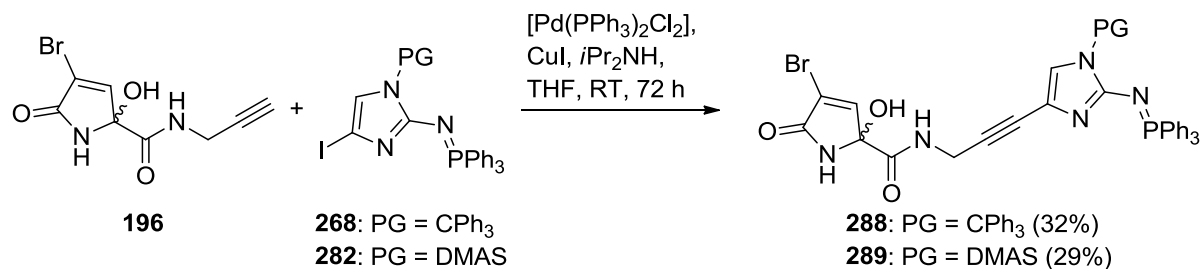
Bei diesen Reaktionen verfärbte sich die Lösung nach Zugabe der Reagenzien sofort tief schwarz. Die Reaktionskontrolle mittels DC zeigte eine rasche Entstehung von einer Vielzahl neuer Verbindungen. Auch nach 4 h konnte kein Hauptprodukt detektiert werden, so dass die Experimente abgebrochen wurden. Eine Vergleichsreaktion mit nicht bromiertem Edukt lieferte ein gleiches Reaktionssbild. Ein möglicher Grund könnte eine schnell einsetzende Nebenreaktion von Selectfluor und Iminophosphoran sein, bei der das Fluorradikal bevorzugt am Phosphoratom angreift. In der Literatur gibt es keine Beispiele für eine Selectfluorreaktion mit dieser Funktionalität. Eine Imidazol-Teilstruktur wurde, wie in der Reaktionsstudie beschrieben, wenn auch in geringen Ausbeuten, toleriert (vgl. Kapitel III.2.3). Da Reaktionen an freien 2-Aminoimidazolen mit Selectfluor ebenfalls scheiterten, entstand die Idee, das freie 2-Aminoimidazol durch die Zugabe einer Säure zu protonieren und so zu deaktivieren. Bei der Reaktion von Alkin **168** mit Selectfluor wurde ein Zusatz an TFA toleriert, und das gewünschte Hydroxypyrrolon **196** in 70% Ausbeute erhalten. Doch auch unter stark sauren Bedingungen konnte Dihydrohymenidin (**287**) nicht in das gewünschte Hydroxypyrrolon überführt werden (Schema 59).



**Schema 59:** Umsetzung von Dihydrohymenidin (**287**) mit Selectfluor unter sauren Bedingungen.

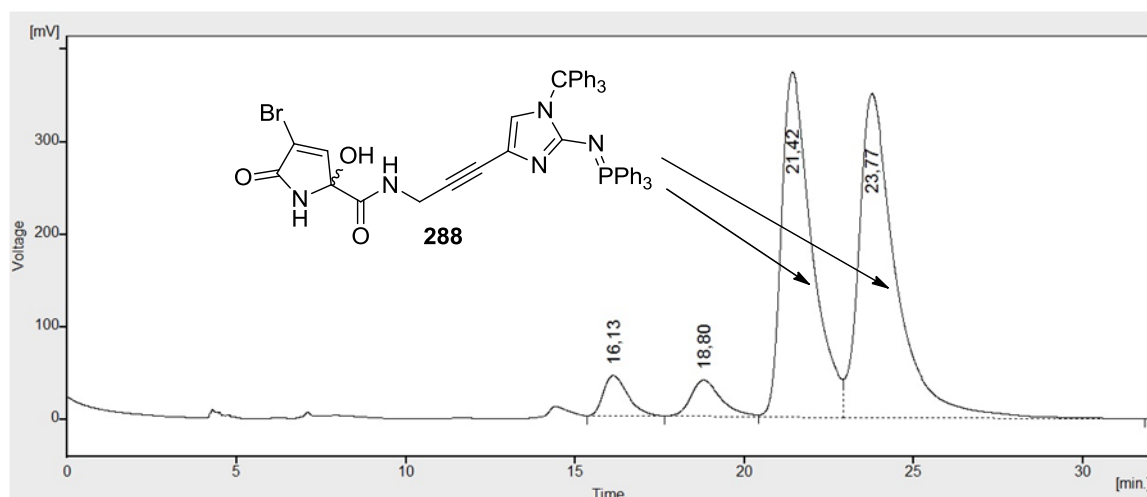
Nach diesen erneuten Fehlversuchen verblieb für die Oxidation zum Hydroxypyrrolon auf diesem Wege nur noch die Stufe des Alkins übrig. Dieses konnte sowohl mit Selectfluor, als auch mit Singulett-Sauerstoff in guten Ausbeuten in das entsprechende Hydroxypyrrolon **196** überführt werden (siehe Kapitel III.2.3 und

**III.2.4).** Als 2-Aminoimidazol-Baustein wurde das tritylgeschützte Iminophosphoran **268** gewählt.



**Schema 60:** Sonogashira-Reaktion des Hydroxypyrrolons **196** mit Iminophosphoranen **268** und **282**.

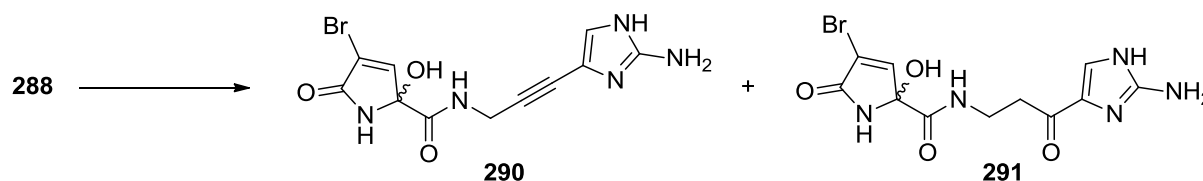
Alkin **196** erwies sich als Baustein der Wahl, um das Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide mit oxidierter Pyrrol-Teilstruktur aufzubauen (Schema 60). Die Ausbeute lag bei allen Reaktionsansätzen bei etwa 30%. Eine Vergleichsreaktion mit dem DMAS-geschützten Baustein **282** zum Alkin **289** lieferte fast identische Ausbeuten. Eine Erhöhung der Katalysatormenge oder der Temperatur hatte keinen Effekt auf die Ausbeute. Nahezu unverändert blieb diese auch bei Reaktionszeiten zwischen 40-96 h, oder bei der Erhöhung der Äquivalente von Alkin **196** und der Base *i*Pr<sub>2</sub>NH. Die am besten reproduzierbaren Ergebnisse lieferte der Ansatz mit 5 mol% Palladium-Katalysator, 10 mol% Kupferiodid, 3.0 Äquivalenten Base und 1.3 Äquivalenten Alkin bei Reaktionszeiten von 72 h. Es konnten keinerlei Nebenprodukte identifiziert werden. Interessanterweise besitzt **288** einen identischen *R<sub>f</sub>*-Wert in MeOH/CHCl<sub>3</sub>-Gemischen wie das Alkin **196**, sodass die anfängliche Detektion des Reaktionsumsatzes mittels DC schwierig war. Per DC-ESI-MS konnte die Umsetzung dann aber zuverlässig verfolgt werden. Die Enantiomere des Iminophosphorans **288** konnten über eine chirale Säule [Chiralpak IA, Heptan/EtOH (82/18)] durch HPLC getrennt werden. Die Elutionszeiten betrugen 21.4 bzw. 23.8 min (Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Elutionsdiagramm der Racemattrennung von **288** an chiraler HPLC-Säule.

Die zwei schwächeren, früher eluierenden Signale (16.1 und 18.8 min) im Chromatogramm zeigen noch Reste des terminalen Alkins **196**, welches sich aufgrund der gleichen  $R_f$ -Werte bei nicht vollständigem Umsatz nur durch langsame Säulenchromatographie unter Normaldruck abtrennen ließ. Die Strukturaufklärung und Zuordnung der Enantiomere mittels CD-Spektroskopie lieferte keine eindeutigen Ergebnisse. Dies lag vor allem daran, dass die Hydroxypyrrolone eine starke UV-Absorption bei ~200 nm besitzen, in deren Wellenlängenbereich ebenfalls die in Frage kommenden Lösungsmittel absorbieren (MeOH: 205 nm, EtOH: 220 nm, MeCN: 200 nm). Auch bei der Subtraktion der Lösungsmittel von der eigentlichen Probenmessung hatte dies eine gewisse Unschärfe zur Folge. Ebenso stieß das CD-Spektrometer für diese Verbindungsklasse mit einer minimalen Wellenlänge von 190 nm an seine Grenzen, was sich im Messbereich niedrigerer Wellenlängen in einem verstärkten Basislinienrauschen bemerkbar machte. Nichtsdestotrotz konnte mit dem Iminophosphoran **288** nun die entscheidende Entschützung zu einem offenkettigen Oxocyclostylidol-Isomer unternommen werden. Die Resultate der Entschützungsreaktionen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

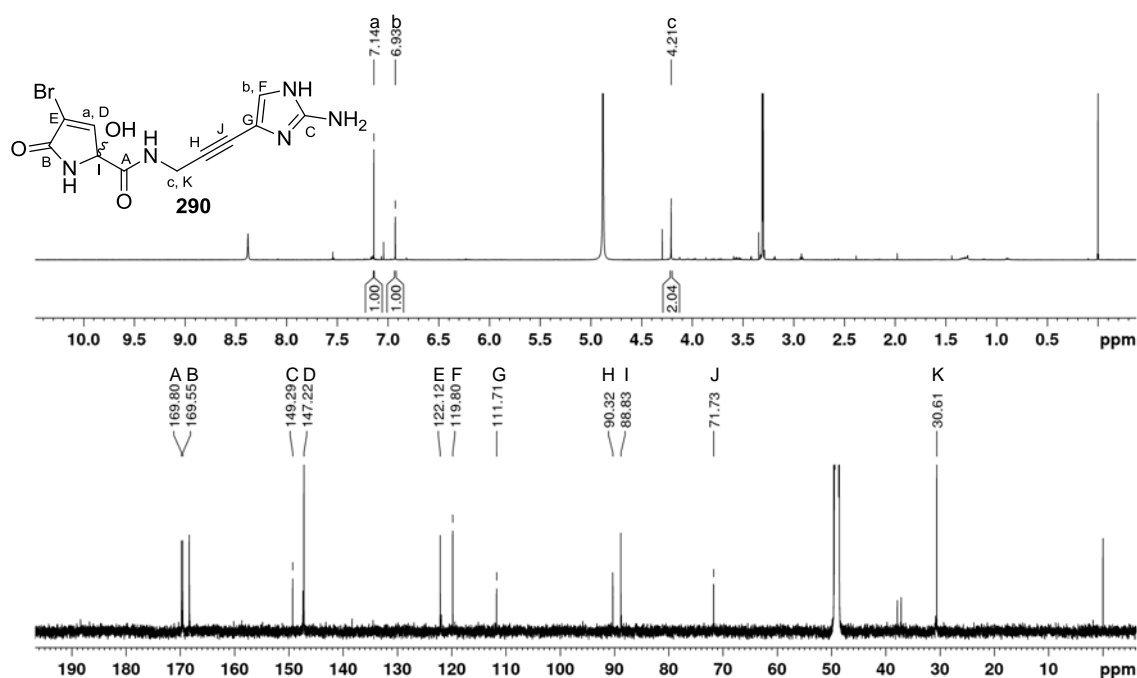


**Tabelle 6:** Optimierung der Entschützungsbedingungen zum offenkettigen Oxocyclostyridol-Derivat **290**.

Eintrag	Bedingungen	Aufarbeitung	Ausbeute (290)	Ausbeute (291)
1	THF/6 N HCl (2:1), Rückfluss, 20 min	<i>n</i> BuOH-Extraktion, RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (3:2)]	-	-
2	THF/6 N HCl (2:1), Rückfluss, 40 min	Neutralisation mit Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -Lsg., <i>n</i> BuOH-Extraktion, RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (1:1)]	-	-
3	i) MeOH/AcOH (8:4), Rückfluss, 8 h ii) MeOH/2 N HCl (1:2), Rückfluss, 8 h	Phosphatpuffer (pH = 7), HV, RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (3:1) + 0.5% TFA]	21%	17%
4	MeOH/2 N HCl (5:1), Rückfluss, 3 h	Phosphatpuffer (pH = 7), HV, RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (1:1) + 0.5% TFA]	-	39%
5	MeOH/2 N HCl (5:1), Rückfluss, 1.5 h	Phosphatpuffer (pH = 7), HV → EtOH, 1 h, RT 3 x RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (3:1)]	46%	-
6	MeOH/2 N HCl (5:1), Rückfluss, 1.5 h	Phosphatpuffer (pH = 7), HV → EtOH, 2 h, RT → MeOH, 30 min, RT 2 x RP-18 [H <sub>2</sub> O/MeOH (3:1)], Sephadex LH-20 [MeOH]	59%	-

Auch hier war die Gefahr gegeben, dass die wässrig-sauren Bedingungen zusätzlich die Dreifachbindung hydratisierten. Die Entschützungsbedingungen des Pyrrol-Derivats **271** ließen sich leider nicht auf das Hydroxypyrrolon **288** übertragen (Eintrag 1). Ein Problem war die deutlich gestiegene Polarität der Verbindung, sodass eine Extraktion mit *n*BuOH nicht mehr möglich war. Zudem konnte allgemein die Säulenchromatographie ausschließlich über Umkehrphase erfolgen. Bei Eintrag 1 konnten keine Produkte isoliert werden, was auch eine Verdopplung der Reaktionszeit nicht änderte (Eintrag 2). Ein Problem bei der Aufarbeitung ohne

Extraktion war auch die Aufkonzentration der Salzsäure beim Einengen, weshalb bei Eintrag 2 eine Neutralisation mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung vorgenommen wurde. Daraus resultierte das nächste Problem, dass die Salzreste durch einen Großteil der Säule mitgeschleppt wurden. Deshalb wurde ab Eintrag 3 ein Phosphatpuffer ( $\text{pH} = 7$ ) verwendet, dessen Salzurückstände sich definierter auf der Säule abtrennen ließen. Die Bedingungen bei Eintrag 3 wurden mit MeOH und Essigsäure zunächst milder gewählt, nachdem sich aber kein Umsatz zeigte, wurde 2 N HCl hinzugegeben, was die Reaktion startete. Somit wurden für Eintrag 4 Bedingungen mit wässriger 2 N HCl in MeOH gewählt. Bei der Dünnschicht- und Säulenchromatographie zeigten sich langgezogene Spots. Dieses Tailing konnte bei Eintrag 3 und 4 durch einen Zusatz an 0.5 Vol% TFA bei der Aufreinigung unterdrückt werden. Unter diesen Bedingungen konnten erstmals die gewünschte Verbindung **290** und das hydratisierte Produkt **291** isoliert werden. Die Verwendung von TFA bei der Säulenchromatographie hatte allerdings den Nachteil, dass die länger auf **290** wirkenden wässrig-sauren Bedingungen dazu führten, dass sich auf der Säule hauptsächlich das hydratisierte Produkt **291** bildete. Um die Bildung von **291** zu unterdrücken, wurde bei Eintrag 5 die Säulenchromatographie wieder ohne TFA durchgeführt. Dies hatte zur Folge, dass mehrere Chromatographieschritte nötig waren, um die Verbindung zu reinigen. Zudem wurde die Reaktionszeit auf 90 min halbiert. Ab dieser Zeit konnte festgestellt werden, dass sich die klare, gelbe Reaktionslösung langsam ins braune verfärbte und damit auch die Hydratisierung der Dreifachbindung einsetzte. Zur besseren Aufarbeitung nach dem Neutralisieren wurde der eingeeengte Rückstand in EtOH suspendiert und filtriert. So konnte Produkt **290** aus dem Salzurückstand gewaschen werden und erstmals mit 46% Ausbeute isoliert werden. Eintrag 6 verfeinerte diese aufwendige Aufarbeitung weiter, indem die Suspendierung nach der Neutralisation in MeOH und EtOH erfolgte, und zudem eine Sephadex LH-20 Gelchromatographie als Reinigungsschritt verwendet wurde. Auf diese Weise konnte das offenkettige Isomer von Oxocyclostylidol (**290**) in 59% Ausbeute erhalten werden. Dieses besitzt nun schon die Masse des Naturstoffs, so dass formal nur eine Zyklisierung über das Hydroxypyrrolon-Stickstoffatom zur Dreifachbindung in einer intramolekularen Hydroamidierung erfolgen müsste, um Naturstoff **37** zu erhalten.



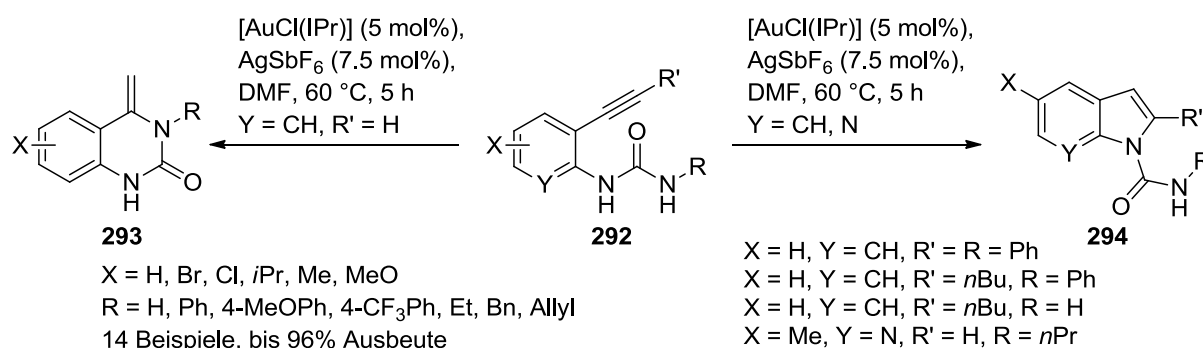
**Abbildung 23:** <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren des offenkettigen Oxocyclostylidol-Derivats **290**.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **290** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) zeigte immer noch leichte Verunreinigungen der Verbindung (Abbildung 23). Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum sind die charakteristischen Verschiebungen der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur (B, D, E, I) wieder gut zu erkennen (vgl. Kapitel III.2.3). Ebenso ist die intakte Dreifachbindung durch die quartären Kohlenstoffe bei 71.7 und 90.3 ppm (H, J) wiedergegeben. Die charakteristischste Verschiebung für ein freies 2-Aminoimidazol liefert das aminosubstituierte quartäre Kohlenstoffatom mit einer Verschiebung von ca. 150 ppm, welches sich hier bei 149.3 ppm (C) befindet.

### 3.1.3 Versuche zur intramolekularen Zyklisierung der Alkine **288** und **290**

Mit den Alkinen **288** und **290** in Händen konnte der nächste und abschließende Schritt auf dem Weg zu Oxocyclostylidol (**37**), die intramolekulare Zyklisierung, untersucht werden. In der Literatur gibt es einige Beispiele für eine intramolekulare Hydroamidierung an Dreifachbindungen, welche hier erforderlich wäre. Dabei werden zum Großteil terminale Alkine eingesetzt, und weitaus weniger komplexe Modellverbindungen synthetisiert. Auch terminale Amide bzw. Harnstoffderivate werden bevorzugt umgesetzt. Die Reaktionsbedingungen sind äußerst vielfältig, sie reichen von basisch oder sauer bis hin zu dem Einsatz von Gold-, Ruthenium-, Silber-, Platin- und Palladiumkomplexen, wobei die Verwendung von Gold-(I)-

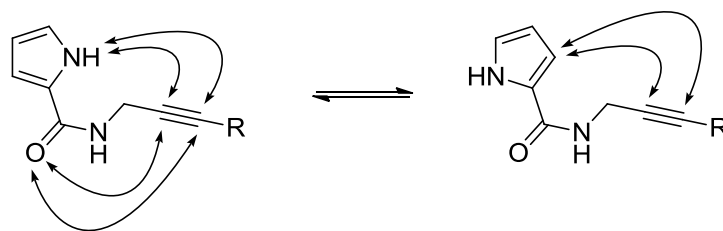
Katalysatoren mit einem Zusatz an Silbersalz am häufigsten auftaucht.<sup>[150],[151],[152]</sup> Auch basische Reaktionssysteme mit einem Zusatz an CuI und TBAB können eine intramolekulare Hydroamidierung an einem Alkin vollziehen.<sup>[153]</sup> Generell können beide Kohlenstoffatome der Dreifachbindung reagieren, so dass sich verschiedene Regioisomere ergeben können.<sup>[154]</sup> Asensio et al. beschrieben 2010 die Möglichkeit mit dem gleichen Goldkatalysator entweder eine 6-*exo* oder eine 5-*endo* Zyklisierung zu **293** oder **294** durchzuführen (Schema 61). Die Steuerung erfolgte über die elektronische Natur der eingesetzten Verbindungen, da ein elektronenarmes Pyridin anstelle eines Benzolrings in **292** die Reaktion zum Fünfring forcierte. Ebenso führte ein unsubstituierter Benzolring eher zu den 5-*endo* zyklisierten Produkten.



**Schema 61:** Intramolekulare Hydroamidierung von Alkinen nach Asensio.

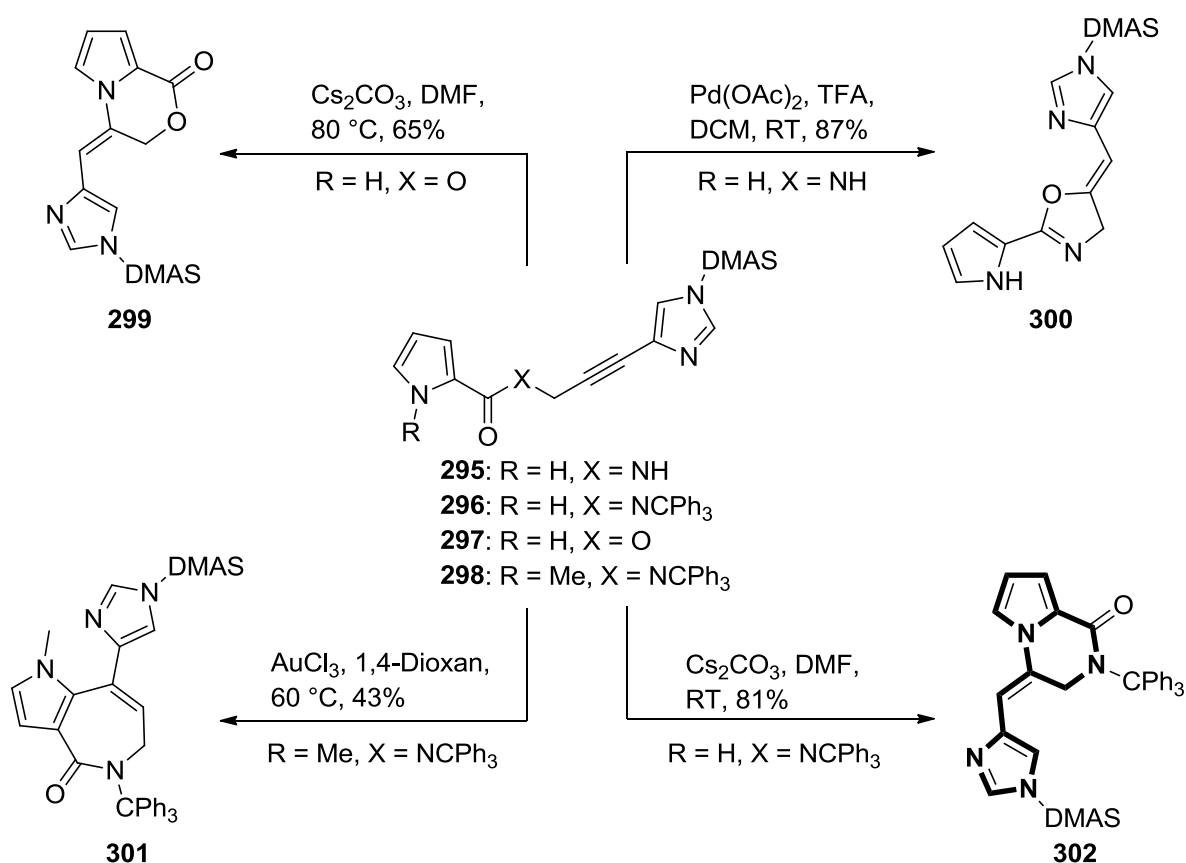
Eine ähnliche Reaktion, die intramolekulare Hydroaminierung von Alkinen, ist weiter verbreitet, da die Nukleophilie des Amins höher ist.<sup>[155]</sup> Diese konnte von Lovely et al. auch schon an Grundstrukturen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide durchgeführt werden.<sup>[156]</sup> Bei einer intramolekularen Reaktion an einem internen Alkin dieser Substrukturen ergeben sich sechs mögliche Zyklisierungsformen, die prinzipiell eintreten können (Schema 62).

- [150] H. Wang, J. Zhao, J. Zhang, Q. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2653-2658.  
 [151] D. Ye, J. Wang, X. Zhang, Y. Zhou, X. Ding, E. Feng, H. Sun, G. Liu, H. Jiang, H. Liu, *Green Chem.* **2009**, 11, 1201-1208.  
 [152] L. Huang, M. Arndt, K. Gooßen, H. Heydt, L. J. Gooßen, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 2596-2697.  
 [153] Y.-G. Zhou, P.-Y. Yang, X.-W. Han, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1679-1683.  
 [154] A. Gimeno, M. Medio-Simón, C. Ramirez de Arellano, G. Asensio, A. B. Cuenca, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1900-1903.  
 [155] T. E. Müller, K. C. Hultsch, M. Yus, F. Foubelo, M. Tada, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795-3892.  
 [156] M. R. Bhandari, M. Yousufuddin, C. J. Lovely, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1382-1385.



**Schema 62:** Mögliche Zyklisierungsmodi an Grundstrukturen der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.

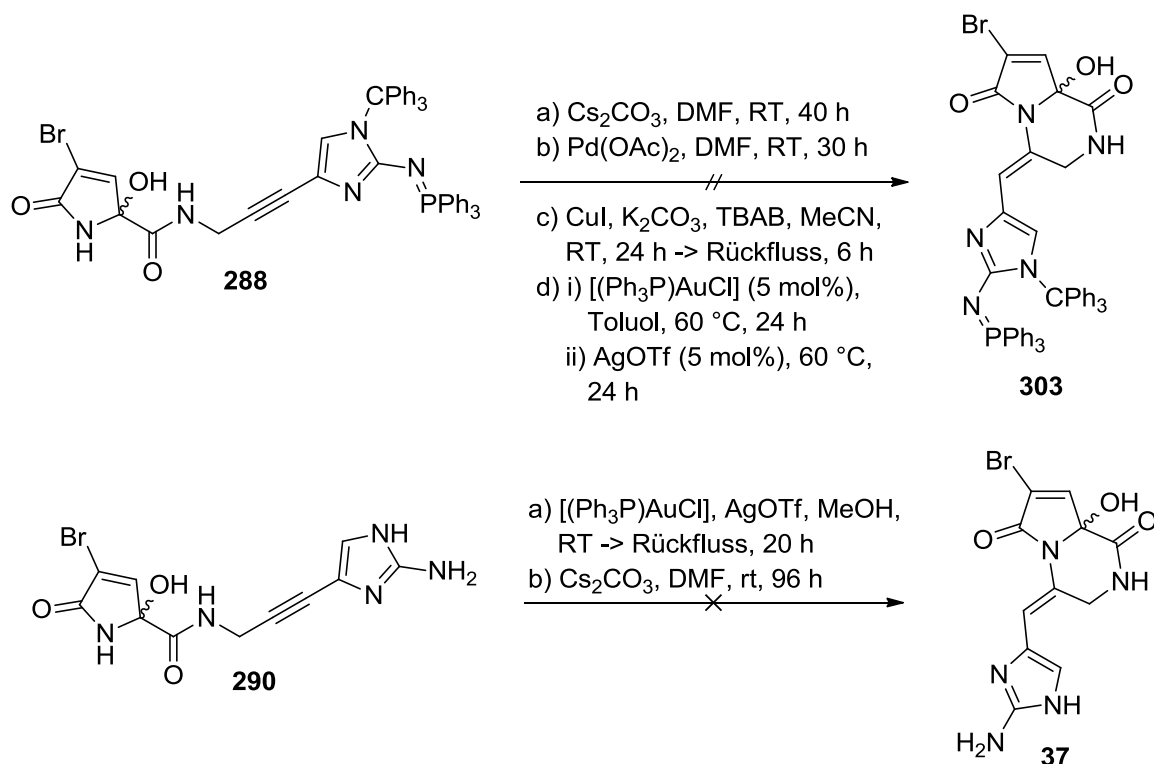
Der Pyrrol-Stickstoff, die Pyrrol-3-Position oder auch das amidische Sauerstoffatom können eine Zyklisierung mit der enthaltenen Dreifachbindung eingehen, wobei auch hier nicht vorausgesagt werden kann, welches Kohlenstoffatom am Alkin bevorzugt reagiert. Eine Reaktion über die 2-Position des Pyrrols ist bei diesen Substrukturen nicht bekannt. Die dem zugrundeliegenden Reaktionen sind in Schema 63 gezeigt.



**Schema 63:** Intramolekulare Zyklisierungsreaktionen nach Lovely.

Mit einem Ester konnte ausgehend von Alkin **297** die Zyklisierung über den Pyrrol-Stickstoff zum 6-Ring in **299** vollzogen werden. Ein sekundäres Amid (**295**) lieferte hingegen unter der Verwendung von  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  das Oxazolin **300**. Ein methyliertes Pyrrol-Stickstoffatom blockierte eine Reaktion so, dass die Pyrrol-3-Position unter der Bildung eines 7-Rings in **301** reagierte. Dieses Verhalten wurde auch von Beller et al.

an ähnlichen Verbindungen mit verschiedenen Katalysatoren und Reaktionsbedingungen getestet und beobachtet.<sup>[157],[158]</sup> Ein tritylgeschütztes Amid in **296** lieferte wieder unter basischen Bedingungen mit  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  den gewünschten Sechsring (**302**), welcher das Grundgerüst von Cyclooroidin (**17**) oder auch Oxocyclostylidol (**37**) darstellt. Die exozyklische Doppelbindung von **37** könnte bei dieser Zyklisierung direkt installiert werden. Allerdings ergaben sich für die Umsetzung der synthetisierten Verbindungen **288** und **290** die Probleme, dass das Pyrrol durch ein 2-Hydroxypyrrolon ersetzt war, und entweder ein freies 2-Aminoimidazol oder sterisch sehr anspruchsvolle Schutzgruppen vorhanden waren. Ausgehend von der geschützten Verbindung **288** trat unter den verschiedenen, teilweise beschriebenen Bedingungen keinerlei Reaktion ein (Schema 64).



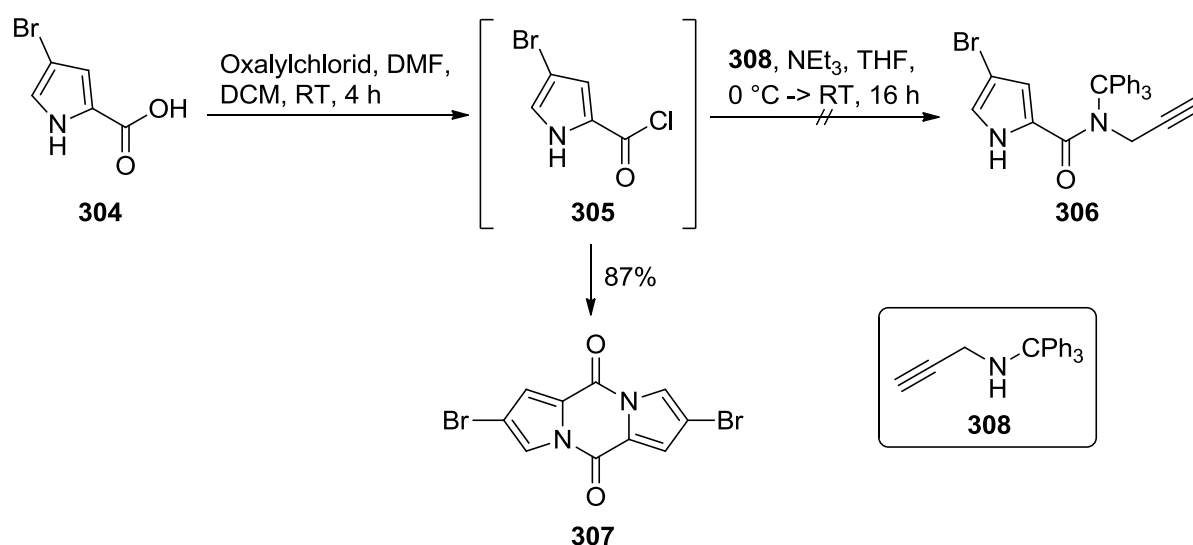
**Schema 64:** Versuche zur intramolekularen Zyklisierung der Alkine **288** und **290**.

Bei der Reaktion des freien 2-Aminoimidazols **290** ergaben sich untrennbare Produktmischungen und keine selektive Reaktion. Ob dies an der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur oder dem freien 2-Aminoimidazol lag, sollte durch eine Vereinfachung des Systems untersucht werden. Wenn die Hydroxypyrrolon-Teilstruktur gegen Pyrrol

[157] M. Gruit, D. Michalik, A. Tillack, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7212-7216.

[158] M. Gruit, D. Michalik, K. Krüger, A. Spannenberg, A. Tillack, A. Pews-Davtyan, M. Beller, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3341-3352.

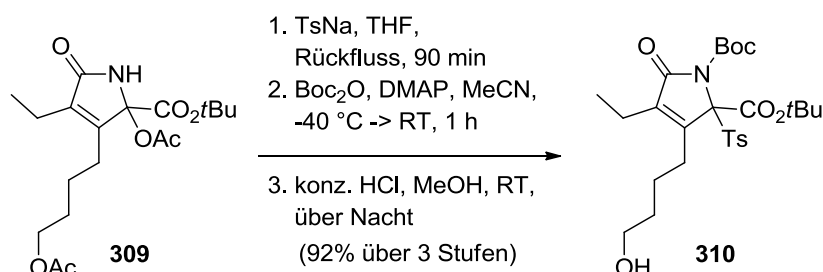
ausgetauscht wurde, konnte ebenfalls keine Reaktion beobachtet werden. Wurde die 2-Aminoimidazol-Teilstruktur gegen Phenyl ausgetauscht, ergaben sich untrennbare Produktmischungen. Auch der von Lovely beschriebene, stabilisierende Einfluss einer Tritylgruppe am Amid konnte aufgrund eintretender Dimerisierung bei der Synthese der Grundbausteine nicht näher untersucht werden. Die Carbonsäure **304** wurde durch Oxalylchlorid *in situ* zum Säurechlorid **305** umgesetzt. Statt einer einsetzenden Reaktion mit tritylgeschütztem Propargylamin **308** zu Carboxamid **306** konnte lediglich das Dipyrrolopyrazinon **307** isoliert werden (Schema 65).



**Schema 65:** Einsetzende Kondensation zum Dipyrrolopyrazinon **307** bei der Synthese tritylgeschützter Grundbausteine.

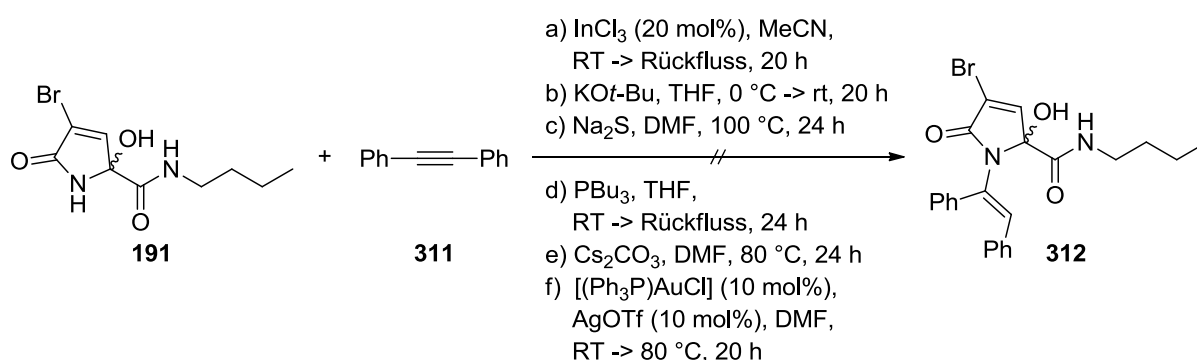
Aufgrund der undurchsichtigen und unbefriedigenden Ergebnisse wurde anhand eines vereinfachten Systems die Möglichkeit beleuchtet, ob ein Hydroxypyrrolon überhaupt in irgendeiner Weise mit aktivierten Alkinen reagieren könnte, da solch eine Reaktion bislang nicht publiziert wurde. Der Hydroxypyrrolon-Stickstoff wird durch seinen amidischen Charakter durch Mesomerie deaktiviert, da er sein freies Elektronenpaar Richtung Sauerstoff abgibt. Die ebenso vorhandene, oftmals instabile *N,O*-Halbaminal Struktur der Hydroxypyrrolone scheint nicht charakteristisch für ihr Verhalten zu sein. Die eingesetzten und synthetisierten Hydroxypyrrolone zeigten sich bei verschiedensten Bedingungen stabil und eher reaktionsträge. Ein Beispiel einer Reaktion an einem Acetylpyrrolon-Stickstoff wurde von Kinoshita et al. berichtet. Es konnte eine Boc-Schützung von **309** zu Pyrrolon **310** durchgeführt werden, wenn vorher die Acetoxygruppe am Acetylpyrrolon durch Tosyl

ausgetauscht wurde (Schema 66).<sup>[159]</sup> Couturier et al. konnten 2012 eine Methylierung am Pyrrolon-NH durch den Einsatz von Methyljodid und Natriumhydrid realisieren.<sup>[96]</sup> Die Einführung einer Benzylgruppe gelang Kim et al. 2012 bei der simultanen Reaktion eines  $\gamma$ -Propylenbutenolids zu einem Hydroxypyrrolon.<sup>[160]</sup>



**Schema 66:** Boc-Schätzung des Pyrrolons **309** nach Kinoshita et al.

Bis jetzt sind keinerlei Reaktionen von Alkenen oder Alkinen über ein Pyrrolon- oder Hydroxypyrrolon-Stickstoff bekannt. Als Testsubstrat wurde das funktionell einfachste synthetisierte Hydroxypyrrolon der Reaktionsstudie (**191**, vgl. Kapitel III.2.3) ausgewählt, dieses trägt lediglich eine Alkylseitenkette. Über die Aktivierung von Tolan (**311**) sollte eine intermolekulare Reaktion, im Idealfall eine Hydroamidierung des Hydroxypyrrolons mit der Dreifachbindung zu **312** eintreten. Die Aktivierung des Alkins stand im Vordergrund, das Hydroxypyrrolon **191** wurde anschließend der Reaktionsmischung hinzugefügt.



**Schema 67:** Reaktionsversuche von Hydroxypyrrolon **191** mit Tolan (**311**).

Die Aktivierung folgte Literaturbeispielen, die erfolgreich für Aktivierungen bzw. Zyklisierungen an einem Alkin eingesetzt wurden (Schema 67). So wurde InCl<sub>3</sub> als Lewisäure unter anderem zur intramolekularen Zyklusisomerisierung für

[159] H. Kinoshita, M. A. S. Hammam, K. Inomata, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 800-801.

[160] B. R. Park, C. H. Lim, J. W. Lim, J. N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 1337-1340.



Phenanthrenderivate von Fürstner et al. benutzt.<sup>[161]</sup> KO<sup>t</sup>-Bu kann benutzt werden, um Bisalkine miteinander zu verknüpfen. Dies entspricht den Bedingungen einer basischen Hydroaminierung.<sup>[162]</sup> Mit Na<sub>2</sub>S konnte die Seitenkette eines Pyridins in ein anneliertes Thiophen überführt werden.<sup>[163]</sup> Durch PBu<sub>3</sub> vermittelte Reaktionen konnten Amidine und Alkine in Imidazolone überführt werden.<sup>[164],[165]</sup> Die goldkatalysierten und basischen Bedingungen mit Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden von den Zyklisierungsversuchen von **288** und **290** übernommen, um diese mit vereinfachten Substraten zu testen. Nur bei den Reaktionen mit Na<sub>2</sub>S und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> konnte ein Umsatz, nämlich die Zersetzung des Hydroxypyrrolons beobachtet werden. Bei allen anderen Reaktionsbedingungen trat keine Reaktion ein, auch wenn die Reaktionszeiten und -temperaturen erhöht wurden. Das Alkin verblieb in allen Fällen unangetastet in der Reaktionslösung. Da es nur mit einem Äquivalent eingesetzt wurde, konnte eine Reaktion der Dreifachbindung ausgeschlossen werden. Durch diese Ergebnisse wurde eine Hydroamidierung zum Oxocyclostylidol (**37**) äußerst unwahrscheinlich. Deshalb wurde eine andere Syntheseroute weiterverfolgt.

### 3.1.4 Syntheseveruche von Hydroxypyrrolon-Oroidin-Derivaten

Neben Sonogashira-Reaktionen des Alkins **196** könnten sich auch Heck-Reaktionen des Alkens **193** eignen, um das Grundgerüst der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide aufzubauen und ein mögliches Hydroxypyrrolon-Derivat von Oroidin (**13**) zu synthetisieren. Dazu wurde ausgehend von den Allylamiden **193** und **166** versucht eine C-C-Bindungsknüpfung mit iodierten Imidazolbausteinen (**268**, **317** und **318**) als Kupplungspartner zu realisieren (Schema 68). Die generierten Produkte würden dann bereits die nötige Doppelbindung enthalten. Dass Heck-Reaktionen am Iminophosphoran **268** prinzipiell möglich waren, konnte Jacobi durch Experimente mit Acrylsäurederivaten bereits bestätigen.<sup>[147]</sup> Jedoch sind Heck-Reaktionen an Allylamiden nur in wenigen Reaktionen mit mäßigen Ausbeuten bekannt. Zum

[161] A. Fürstner, V. Mamane, *Chem. Commun.* **2003**, 2112-2113.

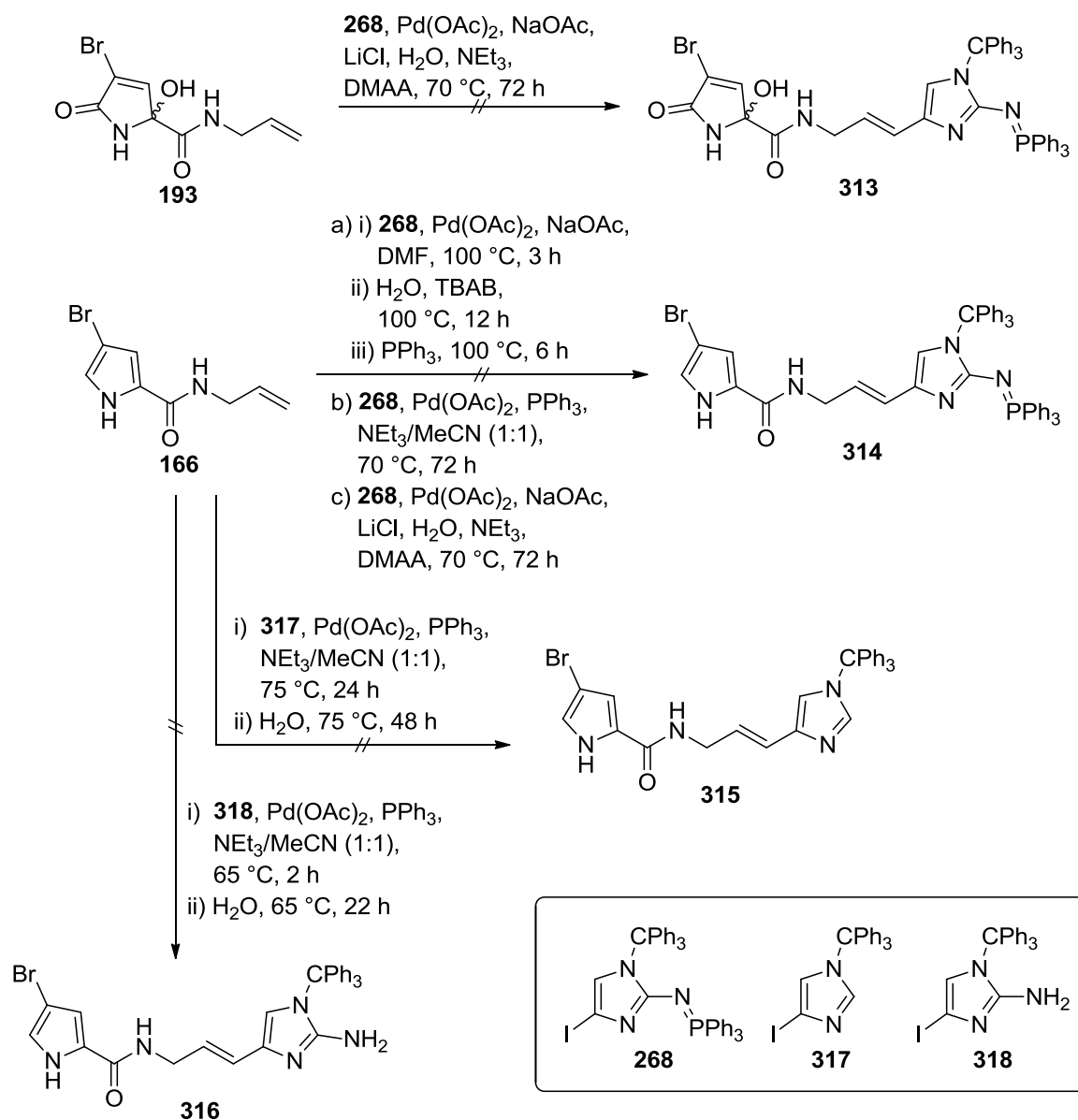
[162] J. Das, R. Mukherjee, A. Basak, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3789-3798.

[163] D. Peixoto, A. Begouin, M.-J. R. P. Queiroz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7082-7094.

[164] S. Gabillet, D. Lecerclé, O. Loreau, M. Carboni, S. Dézard, J.-M. Gomis, F. Taran, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3925-3927.

[165] S. Gabillet, O. Loreau, S. Specklin, E. Rasalofonjatovo, F. Taran, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9894-9898.

Beispiel konnten Reddington et al. ein iodiertes Desoxycytidin mit *N*-Allyltrifluoracetamid kuppeln.<sup>[166]</sup>



**Schema 68:** Versuchte Heck-Reaktion mit Allylaminen **193** und **166**.

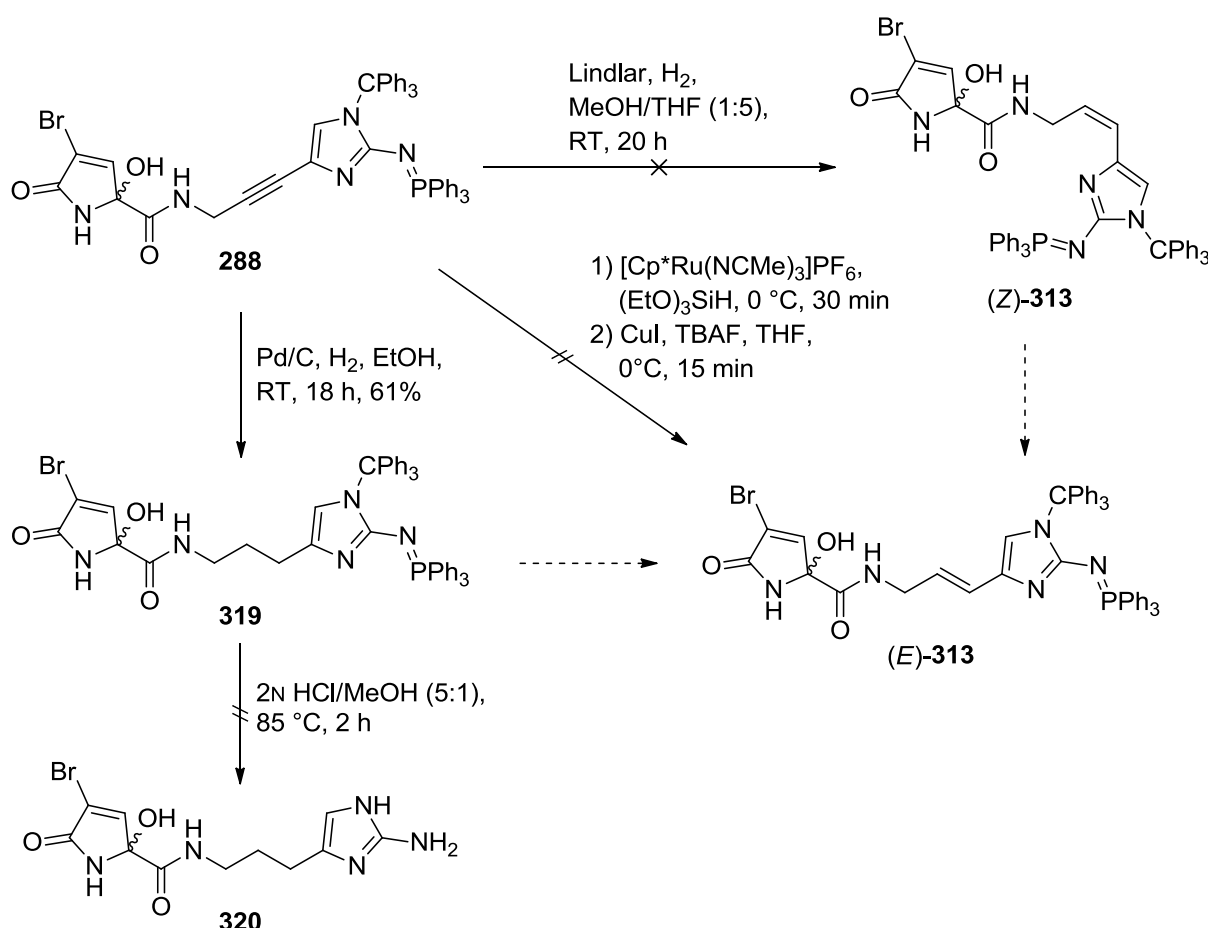
Bei keiner der durchgeführten Reaktionen ließ sich ein Umsatz der Startmaterialien feststellen. Die Edukte konnten säulenchromatographisch wieder zurückgewonnen werden. Als Standardkatalysator wurde Pd(OAc)<sub>2</sub> eingesetzt, als Ligand PPh<sub>3</sub>, auch Zusätze von H<sub>2</sub>O oder LiCl, welche die Reaktion beschleunigen können, konnten keinerlei Reaktion der Kupplungspartner initiieren.<sup>[167]</sup> Auch unterschiedliche Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen hatten keinen Einfluss. Somit konnten die gewünschten Kupplungsprodukte **313**, **314**, **315** und **316** nicht erhalten werden.

[166] M. V. Reddington, D. Cunningham-Bryant, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 181-183.

[167] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.

Eventuell könnten hier andere Katalysator-Ligandensysteme wie  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  eine Kupplungsreaktion einleiten, dies müssen aber zukünftige Arbeiten zeigen.

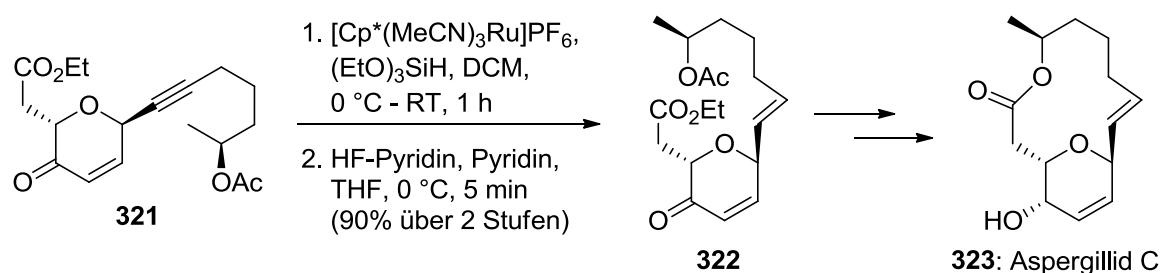
Nachdem die Bildung einer Doppelbindung durch direkte C-C-Kupplung nicht gelang, wurde ausgehend vom oxidierten Alkin **288** ebenfalls versucht, die Dreifachbindung zu einer Doppel- oder Einfachbindung zu reduzieren (Schema 69). Bevorzugt sollte das (*E*)-Isomer (*E*)-**313** des Alkens dargestellt werden, da dies der Konfiguration von Oroidin entspricht. Ein Zugang zu dem (*Z*)-Isomer (*Z*)-**313** könnte ebenfalls lohnenswert sein, da eine Isomerisierung vom (*Z*)- zum (*E*)-Isomer schon zur Synthese von Oroidin (**13**) beschrieben werden konnte. Diese fand in einem wässrig-sauren Milieu und erhöhten Temperaturen statt.<sup>[168]</sup> Ebenso könnte eine reduzierte Dihydrooroidin-Teilstruktur **320** durch spätere Reaktion mit NCS und Erhitzen die gewünschte Doppelbindung liefern.<sup>[146],[119]</sup>



**Schema 69:** Hydrierungs- und Reduktionsreaktionsansätze zu dem oxidierten Oroidin-Derivat **313**.

[168] T. Lindel, M. Hochgürtel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2806-2809.

Bei der selektiven Darstellung von (*Z*)-**313** mit Lindlar-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre konnte keine Reaktion beobachtet werden. Auch unter starkem Rühren konnte über 20 h kein Verbrauch von Wasserstoff festgestellt werden, woraufhin die Reaktion abgebrochen und **288** zurückgewonnen wurde. (*E*)-selektive Hydrierungen erfordern zumeist harsche Reaktionsbedingungen, wie zum Beispiel bei der Birch-Reduktion mit Lithium oder Natrium in flüssigem Ammoniak. Eine milde Reaktionsführung mittels eines Hydrosilylierungs-/Desilylierungsprotokolls hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Die Silylierung am Alkin erfolgt durch den Einsatz von Ruthenium-Katalysatoren, die Desilylierung erfolgt wie in der Schutzgruppenchemie durch eine Fluoridquelle. Erste methodische Arbeiten wurden 2002 von Trost und Fürstner publiziert.<sup>[169],[170]</sup> Mittlerweile konnte diese Methode auch in der Naturstoffsynthese erfolgreich eingesetzt werden.<sup>[171],[172]</sup> So konnte zum Beispiel bei der Synthese des Makrolid Aspergillid C (**323**) aus Alkin **321** das (*E*)-Alken **322** über den beschriebenen Reaktionsweg gebildet werden (Schema 70).



**Schema 70:** Beispiel einer (*E*)-selektiven Alkenbildung zu **322** von Alkin **321**.

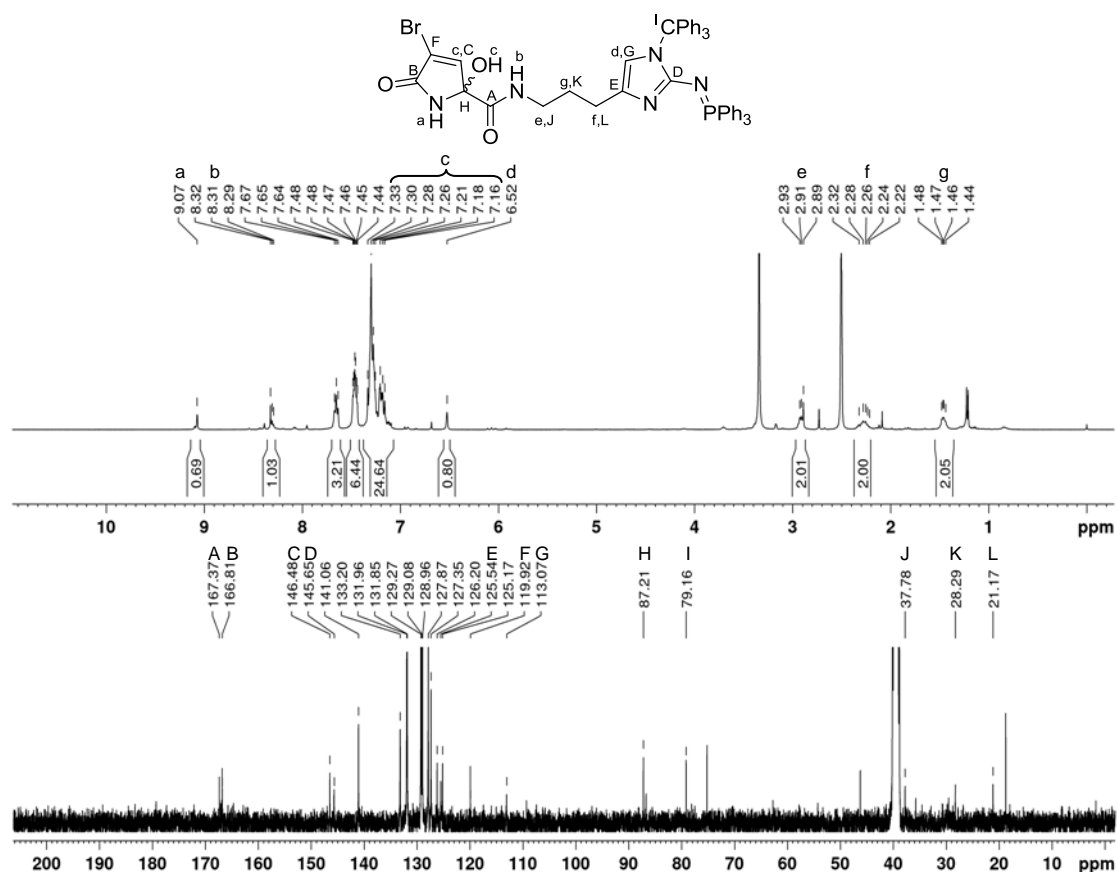
Es ist zu beachten, dass bei diesen Literaturbeispielen keine *N*-heterozyklischen Verbindungen eingesetzt wurden. Bei der Reaktion von Alkin **288** zum Alken (*E*)-**313** konnten schon im Silylierungsschritt eine Vielzahl von entstehenden Produkten mittels DC nachgewiesen werden. Da das Edukt aber verbraucht wurde, wurde direkt die vermeintliche Desilylierung mit TBAF vorgenommen. Allerdings konnten chromatographisch keine charakterisierbaren Produkte isoliert werden. Somit wurde die komplette Hydrierung der Dreifachbindung an Pd/C zu **319** durchgeführt. Diese verlief mit 61% in akzeptabler Ausbeute. Die relevanten Signale der NMR-Spektren sind in Abbildung 24 dargestellt.

[169] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7922-7923.

[170] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183.

[171] F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 578-581.

[172] P. Srihari, Y. Sridhar, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6690-6697.

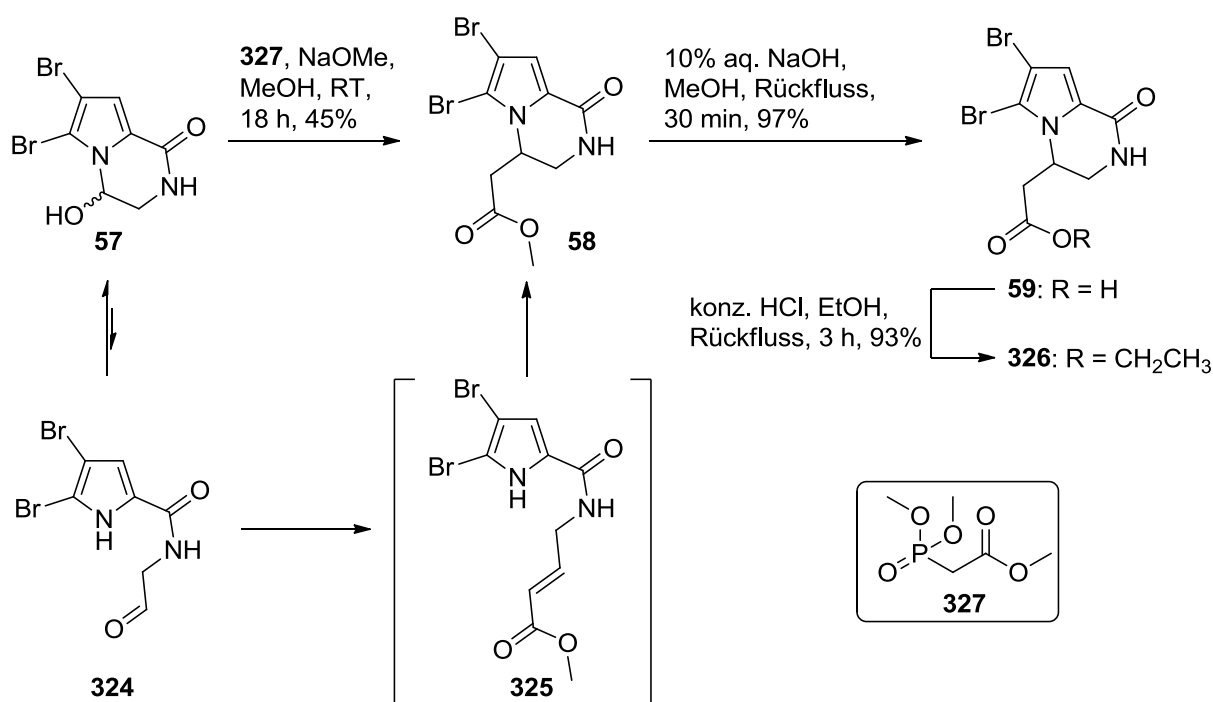


**Abbildung 24:**  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren des Hydroxypyrrolons **319**.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **319** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) waren die drei entstehenden Methylengruppen gut zu erkennen (e, f, g). Durch die phenylischen Schutzgruppen ergaben sich Signalüberlagerungen im aromatischen Bereich. Zwei Signale des Hydroxypyrrolons (c) konnten durch Auswertung des HMBC-Spektrums jedoch eindeutig identifiziert werden. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigte neben den charakteristischen Signalen eines Hydroxypyrrolons (B, C, F, H) und eines 2-Aminoimidazols (D, E, G) ebenfalls das Vorliegen von gesättigten Methylengruppen (J, K, L). Zusätzlich sind die auftretenden Kopplungen ( $J_{\text{CP}}$ ) zum Phosphoratom der Iminophosphoran-Teilstruktur als Dubletts zu erkennen. Eine anschließende Entschützung zu **320**, unter wässrig-sauren Bedingungen, wie sie in Kapitel III.3.1.2 eingesetzt wurden, lieferte nicht trennbare Produktmischungen. Eine Umsetzung zu (*E*)-**313** wurde aus Substanzmangel nicht mehr durchgeführt. Damit konnte auf diesem Weg ausschließlich das geschützte Hydroxypyrrolon-Dihydrooroidin **319** dargestellt und charakterisiert werden.

### 3.2 Aufbau über C-alkylierte bizyklische Hydroxypyrrolone

Aufgrund der Erfahrungen aus den misslungenen Zyklisierungen zum bizyklischen System (siehe Kapitel III.3.1.3) von Oxocyclostylidol (**37**) wurde die Synthesestrategie auf das gut zugängliche Mukanadin C (**219**) ausgerichtet. Ein solcher Baustein kann durch eine Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion (HWE) alkenyliert werden, was auf dem Weg zu Cyclooroidin (**17**) oder kleineren Naturstoffen wie Hanishin (**326**) und Longamid B (**59**) bereits erfolgte. Banwell et al. zeigten, dass beim Longamid A (**57**) eine HWE Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat (**327**) über die im Gleichgewicht befindliche offene Aldehydstruktur **324** zu dem postulierten Intermediat **325** möglich ist (Schema 71). Dieses zyklisiert zum Methylester **58** und kann zu Longamid B (**59**) verseift werden. Eine erneute Veresterung in Ethanol lieferte Hanishin (**326**) in guter Ausbeute.<sup>[65]</sup>



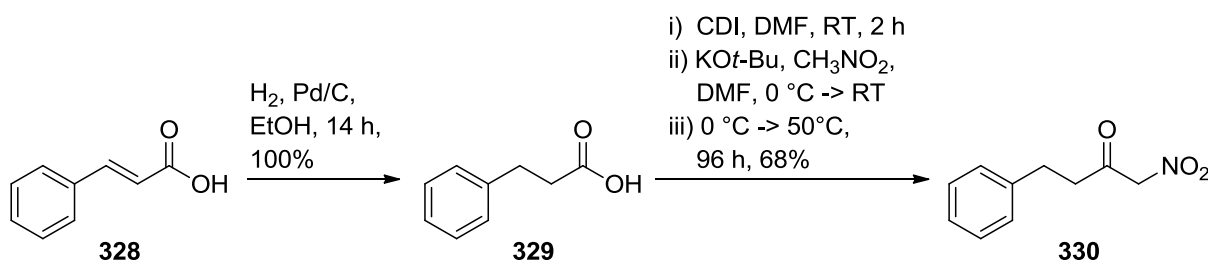
**Schema 71:** Synthese von Longamid B (**59**) und Hanishin (**326**) nach Banwell.

Der Effekt des Bromierungsgrads auf das Gleichgewicht zwischen Aldehyd und zyklisiertem Alkohol und einer eintretenden HWE-Reaktion kann schwer vorhergesagt werden. Auch auf diesem Weg ist darauf zu achten, dass die Oxidation zur Hydroxypyrrolon-Teilstruktur vor der Installation oder dem Aufbau der 2-Aminoimidazolfunktionalität erfolgen muss. Als erstrebenswerte Zielverbindung wurde eine monobromierte Carbonsäure analog der Verbindung **59** erachtet. Diese

könnte zu einem Brom-, Nitro- oder Aminoketon umgesetzt werden, und so als Vorstufe des 2-Aminoimidazols dienen.

### 3.2.1 Aufbau der 2-Aminoimidazol-Teilstruktur über Nitroketone

Die Möglichkeit, auf dem Weg zu Oxocyclostylidol (**37**), die 2-Aminoimidazoleinheit als Abschluss der Synthese zu installieren, wurde an einem vereinfachten System getestet. Dieses wurde ausgehend von (*E*)-Zimtsäure (**328**) aufgebaut, welche unter Wasserstoffatmosphäre an Pd/C zu Carbonsäure **329** hydriert wurde (Schema 72). Dann wurde diese mit den in der Literatur befindlichen Vorschriften zum Nitroketon **330** umgesetzt.<sup>[173],[174],[175]</sup> Bei Reaktionszeiten von 96 h und leicht erhöhten Temperaturen von 50 °C zeigten sich die besten Umsätze.



**Schema 72:** Synthese des Nitroketons **330** mittels Nitromethan und CDI.

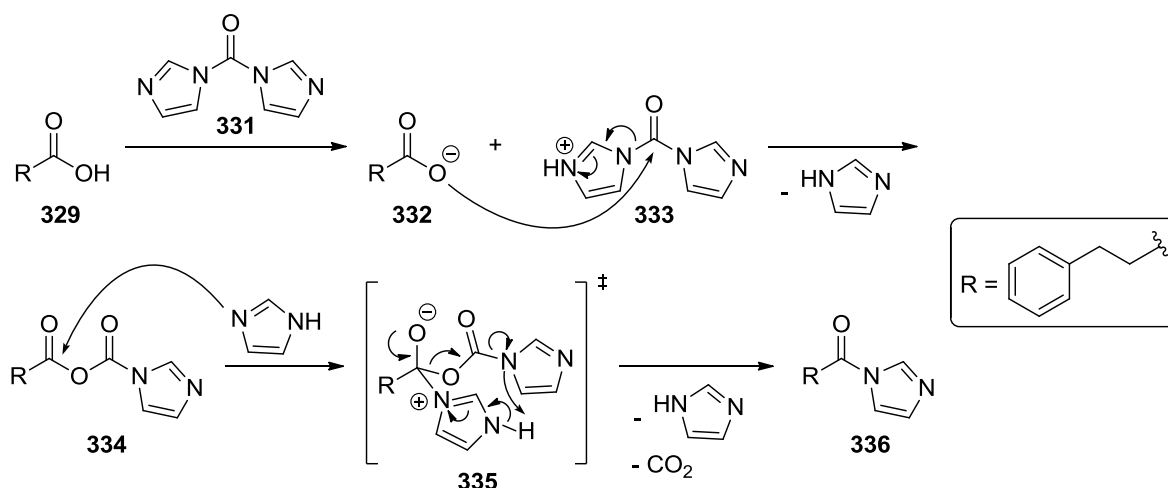
Die Aktivierung der Carbonsäure erfolgte mit Staabs Reagenz (**331**, CDI, 1,1'-Carbonyldiimidazol). Der erste Schritt ist die Bildung des gemischten Anhydrids **334** (Schema 73). Davon ausgehend kann ein abgespaltenes Imidazol nukleophil angreifen und Übergangszustand **335** generieren. Durch Decarboxylierung und Eliminierung von Imidazol wird schließlich Acylimidazol **336** als aktivierte Spezies gebildet.<sup>[176]</sup>

[173] E. Chan, S. R. Putt, H. D. H. Showalter, D. C. Baker, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3457-3464.

[174] B.-C. Chen, S. T. Chao, J. E. Sundeen, J. Tellew, S. Ahmad, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1595-1596.

[175] H. H. Nguyen, M. J. Kurth, *Org. Lett.* **2013**, 15, 362-365.

[176] A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6557-6602.



**Schema 73:** Mechanismus der Carbonsäureaktivierung mit Staabs Reagenz (CDI, **331**).

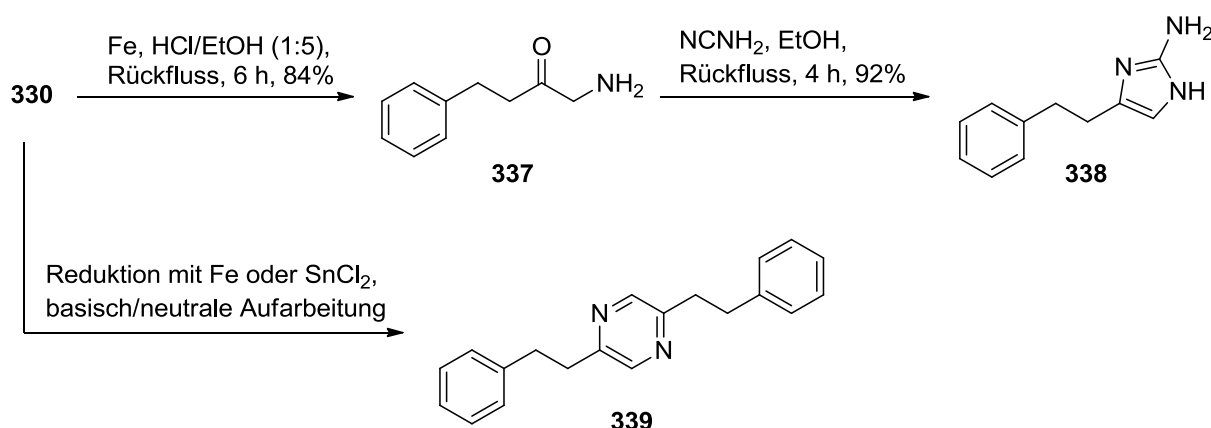
Nitromethan kann als C,H-acide Verbindung mit KO $t$ -Bu deprotoniert werden und anschließend an die nun aktivierte Carbonsäurespezies **336** nukleophil angreifen, um eine C-C-Bindung zum gewünschten Nitroketon **330** auszubilden. Hier konnte gezeigt werden, dass die Deprotonierung des Nitromethans bei 0 °C – 10 °C in etwa 2 h zufriedenstellend ablief. Die Aktivierung der Carbonsäure war schwieriger zu verfolgen, da mittels DC keine Veränderung festgestellt werden konnte. Reaktionszeiten von 2 h und anschließendes Zusammenführen der Lösungen lieferte bei leicht erhöhter Temperatur und längeren Reaktionszeiten von 4 d aber eine gute Ausbeute des Nitroketons **330** von 68%. Kürzere Reaktionszeiten und Rühren bei RT führten zu verminderten Ausbeuten. Das Produkt zeigte die für ein Nitroketon typischen NMR-Verschiebungen der  $\alpha$ -Methylengruppe von 5.84 ppm (<sup>1</sup>H-NMR, DMSO- $d_6$ , 300 MHz) und 89.4 ppm (<sup>13</sup>C-NMR, DMSO- $d_6$ , 75 MHz).

Der nächste Schritt zum 2-Aminoimidazol war die Reduktion der Nitroverbindung **330** zum Aminoketon **337**, welches mit Eisenspänen oder SnCl<sub>2</sub> in konz. HCl auch an anderen Substraten bereits durchgeführt werden konnte.<sup>[173],[174]</sup> Dabei war zu beachten, dass während der Aufarbeitung pH < 5 eingehalten wurde, da ansonsten ausschließlich das Pyrazin **339** als Dimerisierungsprodukt erhalten wurde (Schema 74). Frühere Arbeiten von Friedel und Melander zeigten, dass sich Aminoketone mit Cyanamid zu 2-Aminoimidazolen umsetzen lassen.<sup>[177],[178]</sup> Diese Ergebnisse konnten hier mit einer sehr guten Ausbeute an 2-Aminoimidazol **338** bestätigt werden.

[177] M. Friedel, T. Lindel, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2779-2781.

[178] R. W. Huigens III, J. J. Richards, G. Parise, T. E. Ballard, W. Zeng, R. Deora, C. Melander, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6966-6967.





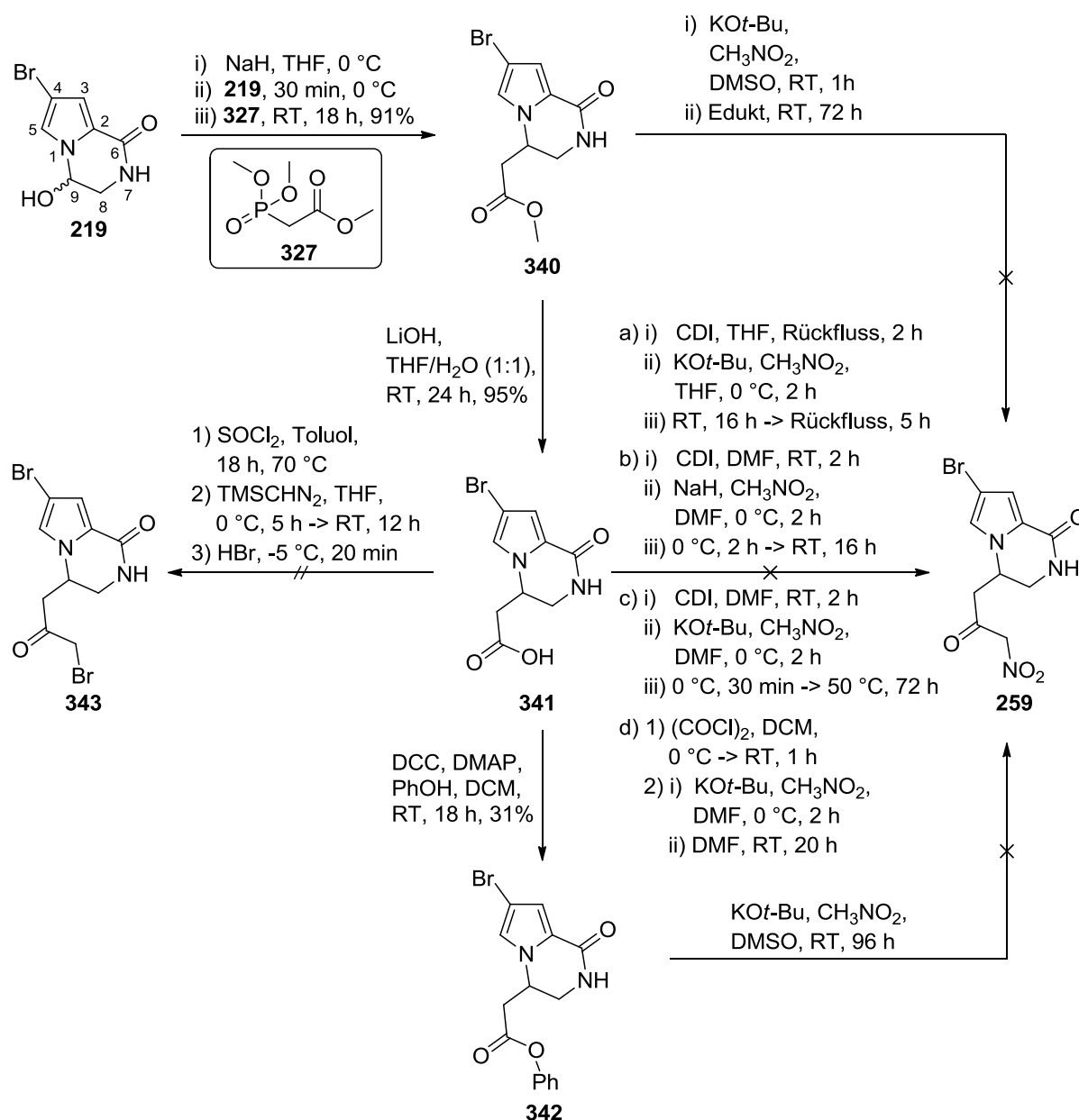
**Schema 74:** Darstellung des 2-Aminoimidazols **338** aus dem Nitroketon **330**.

Damit konnte gezeigt werden, dass ausgehend von einer Carbonsäure die Darstellung des 2-Aminoimidazols zu Oxocyclostylidol prinzipiell möglich ist. Alternativ könnte ein  $\alpha$ -Bromketon als Vorstufe dienen. Diese Teilstrukturen wurden in der Synthese zu Cyclooroidin (**17**, vgl. Kapitel II.2.3) von Pelloux-Léon und Papeo mit Guanidinylierungsreagenzien, wie Boc-Guanidin, ebenfalls, wenn auch in geringen Ausbeuten, in 2-Aminoimidazole überführt.<sup>[64],[66]</sup> Die synthetisierten Bromketone wurden als instabil und schwierig handhabbar beschrieben, sodass der Fokus einer neuen Syntheseroute zu Oxocyclostylidol auf den Nitro- bzw. Aminoketonen liegen sollte.

### 3.2.2 Synthesen ausgehend von Mukanadin C (**219**)

Als Ausgangsstoff wurde das monobromierte Mukanadin C (**219**) eingesetzt. Die entscheidende Frage war, zu welchem Zeitpunkt der Synthese eine Installation der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur am sinnvollsten wäre, und ob sich weitere bizyklische Systeme überhaupt in Hydroxypyrrolone überführen ließen. Die Darstellung eines Nitroketons als Vorstufe der 2-Aminoimidazol-Teilstruktur des Naturstoffs wurde auch an nicht oxidierten Pyrrol-Derivaten untersucht. Zum Anfang der Synthese wurde eine Alkenylierung der C-9 Position über eine HWE Reaktion durchgeführt (Schema 75). Dies erfolgte analog den von Banwell und Papeo entwickelten Bedingungen für die Bildung von dibromiertem Longamid B-Methylester (**58**).<sup>[64],[65]</sup> Die Ausbeuten mit Natriummethanolat als Base lagen bei Banwell bei 45%, mit Natriumhydrid konnte Papeo 82% Ausbeute erreichen. Bei der Umsetzung von **219** mit Trimethylphosphonoacetat (**327**) konnten hier bei sorgfältiger Reaktionsführung bis

zu 91% Ausbeute mit Natriumhydrid erzielt werden. Dabei war es wichtig, Edukt **219** als Lösung in trockenem und entgastem THF bei 0 °C zur Reaktionsmischung hinzuzugeben, da ansonsten die Ausbeuten auf unter 50% abfielen. Die Verseifung des Methylesters **340** zur Carbonsäure **341** verlief ebenfalls in sehr guten Ausbeuten.



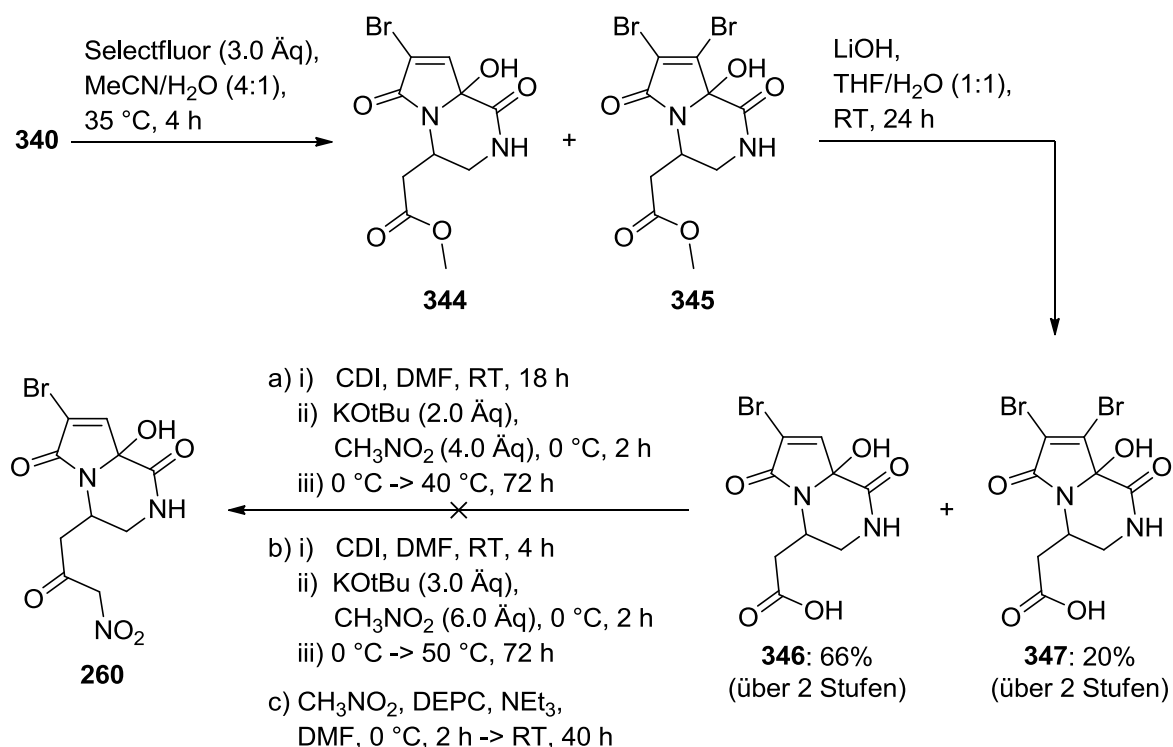
**Schema 75:** Reaktionen des bityclicischen Mukanadin C (**219**) zum anvisierten Nitroketon **259**.

Die Umsetzung der Carbonsäure **341** zum Nitroketon **259** sollte aufgrund der erhaltenen Testresultate aus Kapitel III.3.2.1 mit CDI und Nitromethan erfolgen. Das gewünschte Produkt konnte allerdings in keiner Reaktion nachgewiesen oder isoliert werden. Die Deprotonierung des Nitromethans konnte als Fehlerquelle

ausgeschlossen werden, da diese mit KO $t$ -Bu oder NaH erfolgte, wie es bei dem Testsystem auch zum Erfolg führte. Eine Änderung des Lösungsmittels von DMF auf THF und erhöhte Reaktionstemperaturen hatten keinen Einfluss auf die Bildung des Nitroketons **259**. Eine mögliche Erklärung war, dass die Aktivierung der Carbonsäure mit CDI an diesem bityklischen System nicht gelang. Ein Nebenprodukt war der Methylester **340**, wobei die eintretende Methylgruppe vermutlich vom MeOH in der Säulenchromatographie stammte. Eine direkte Umsetzung des Esters **340** zum Nitroketon **259** schlug ebenfalls fehl. Eine versuchte Umsetzung von **341** zum Bromketon **343**, wie es in der Synthese von Cyclooroidin eingesetzt wurde, lieferte ein nicht trennbares Produktgemisch. Dabei sollte die Carbonsäure mit Thionylchlorid aktiviert und in ein Säurechlorid überführt werden, welches sukzessive mit TMS-Diazomethan und HBr zum Bromketon **343** reagieren sollte. Die Aktivierung über ein Säurechlorid wurde mit Oxalylchlorid auch für die Umsetzung von **341** zum Nitroketon **259** versucht, aber auch dies lieferte kein gewünschtes Produkt. Ein letzter Versuch bestand in der direkten Reaktion eines Phenylesters mit Nitromethan. Phenylester können ebenfalls als aktivierte Ester angesehen werden und wurden bereits erfolgreich zu Nitroketonen umgesetzt.<sup>[179]</sup> Carbonsäure **341** wurde dazu in einer Steglich-Veresterung mit Phenol zum Phenylester **342** in geringer isolierter Ausbeute umgesetzt. Die geringe Ausbeute war einer Umesterung bei der Säulenchromatographie geschuldet, welche mit MeOH durchgeführt wurde. Es konnte aber genug Substanz erhalten werden, um die geplante Umsetzung zum Nitroketon **259** durchzuführen, weshalb auf eine Optimierung der Chromatographiebedingungen verzichtet wurde. Die Reaktion mit Nitromethan lieferte allerdings wieder ein nicht charakterisierbares Produktgemisch.

Parallel zu den Reaktionen mit Pyrrol-basierten Bityklen wurden Reaktionen mit bityklischen Systemen untersucht, die bereits eine Hydroxypyrrolon-Teilstruktur enthielten. Die direkte Umsetzung des oxidierten Mukanadin C-Derivats **221** in einer HWE-Reaktion mit Trimethylphosphonoacetat (**327**) zum oxidierten Methylester **344** schlug fehl. Der optimale Zeitpunkt zur Darstellung der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur während der geplanten Syntheseroute war die Stufe des Methylesters **340**. Dieser wurde unter den entwickelten Selectfluor-Bedingungen zu Hydroxypyrrolon **344** oxidiert (Schema 76). Zusätzlich entstand als Nebenprodukt das dibromierte Hydroxypyrrolon **345**.

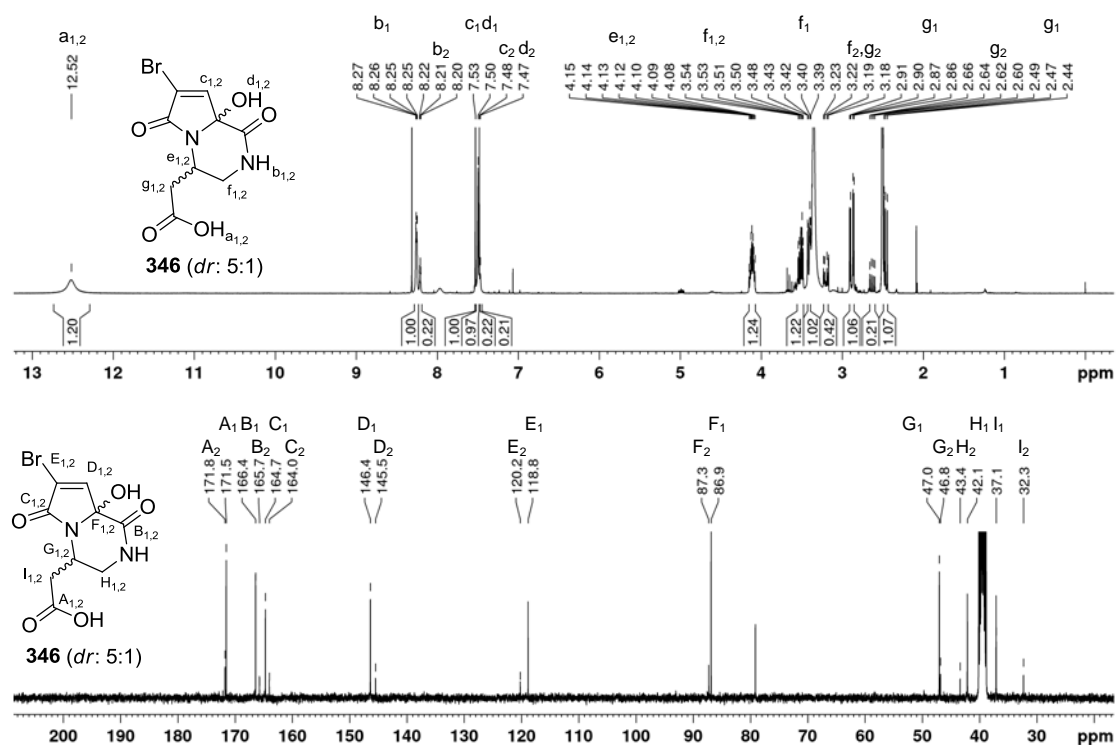
[179] N. Zhang, M. Tomizawa, J. E. Casida, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 876-881.



**Schema 76:** Synthese zu den bityklischen Carbonsäuren **346** und **347**, sowie versuchte Darstellung des Nitroketons **260**.

Da die beiden Methylester **344** und **345** nahezu identisches Verhalten bei der Säulenchromatographie zeigten, konnten sie in großen Teilen nur als Mischfraktionen aufgefangen werden. Die Charakterisierung wurde dadurch erschwert, dass beide gebildeten Produkte als Diastereomerengemisch vorlagen. Wenn bei der Aufarbeitung allerdings nur eine kurze Filtersäule verwendet wurde, und das Gemisch direkt weiter zur Carbonsäure verseift wurde, konnte dieses Problem umgangen werden. Die Verseifung verlief simultan an beiden Verbindungen und lieferte die Carbonsäuren **346** und **347** in guten Ausbeuten über zwei Stufen. Durch eine Umkehrphasenchromatographie an RP-18 Kieselgel konnten die Verbindungen deutlich besser getrennt werden als auf der Stufe der Methylester. Das gewünschte monobromierte Produkt **346** lag in einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 vor, die dibromierte Carbonsäure **347** in einem Verhältnis von 1:1. Die Zuordnung der einzelnen Diastereomere konnte aufgrund überlagerter Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und damit auch im <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-NOESY-NMR-Spektrum nicht aufgeklärt werden. Eine Analyse der Kopplungskonstanten ließ aufgrund der Überlagerung und Multipllettbildung der Signale ebenfalls keine Aussage zur relativen Konfiguration der gebildeten Produkte zu. Abbildung 25 zeigt einen doppelten Signalsatz. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) erkennt man die große Aufspaltung der Signale im

Bereich zwischen 4.20 und 2.40 ppm, zumal es sich bei den Protonen der C-8 und C-10 Position (f, g) um diastereotope Protonen handelt, die gesondert aufspalten. Die Signale des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums (DMSO- $d_6$ , 100 MHz) sind besser zu erkennen, zeigen ebenfalls den doppelten Signalsatz und die charakteristischen Verschiebungen eines Hydroxypyrrolons (vgl. Kapitel III.2.3) und einer Carbonsäure bei 171.8 bzw. 171.5 ppm.



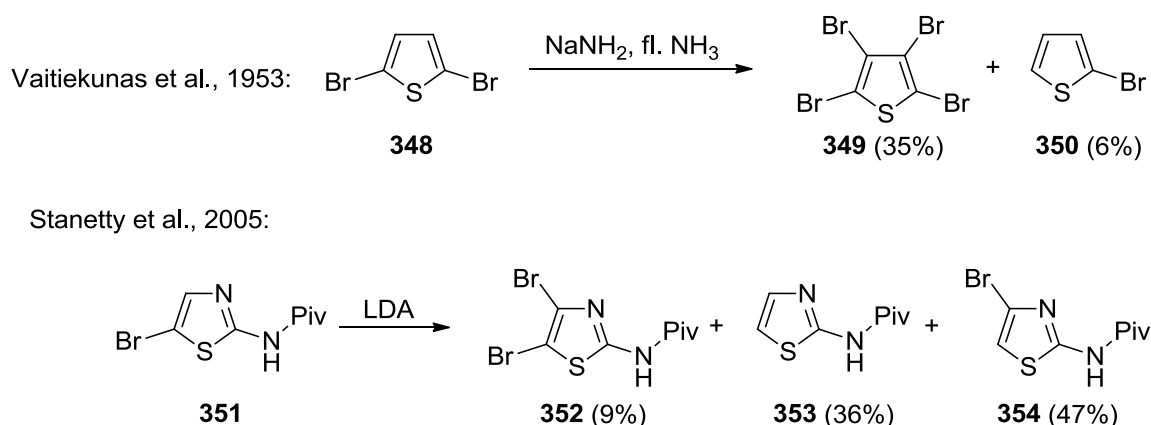
**Abbildung 25:**  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (DMSO- $d_6$ ) und Zuordnung von Carbonsäure **346**.

Eine Oxidation unter Selectfluor-Bedingungen auf der Stufe der Carbonsäure **341** konnte ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings ergab sich das Problem, dass aufgrund der hohen Polarität der entstehenden Verbindungen eine Reinigung durch Umkehrphasenchromatographie unumgänglich war. Dies hatte zur Folge, dass große Mengen des Selectfluor-Salzes mit  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$  (2:1) als mobiler Phase zusammen mit dem Produkt eluiert und nicht abgetrennt werden konnten. Bei der Darstellung der Hydroxypyrrolon-Teilstruktur auf Stufe des Methylesters **340** konnte dies durch Reinigung an einer Normalphasensäule umgangen werden.

Die anschließend geplante Umsetzung zu Nitroketon **260** konnte ebenso wie bei den Pyrrol-Derivaten nicht erreicht werden. Bei der Verwendung von CDI ergaben sich wiederum untrennbare Produktmischungen, ebenso bei der Verwendung von DEPC (Diethylphosphorylcyanid). Dieses normalerweise in der Peptidsynthese eingesetzte

Reagenz wurde von Shioiri et al. schon 1981 verwendet, um Carbonsäuren zu aktivieren und mit Nitromethan in Nitroketone umzuwandeln.<sup>[180]</sup>

Die auftretenden dibromierten Nebenprodukte und die damit verbundene Spaltung und Anlagerung eines Bromatoms sind in der Heterozyklenchemie kein seltenes Phänomen. Am besten untersucht und steuerbar ist dies in der sogenannten ‚Halogen-Dance‘ Reaktion.<sup>[181]</sup> Diese wird hauptsächlich durch Basen oder einen Halogen-Metall-Austausch gesteuert. Der entscheidende Schritt, ob diese Reaktion eintritt, ist die Bildung eines stabilen Anions im Heterozyklus, bzw. die Deprotonierung am Heterozyklus. Zwei Beispiele sind die Umsetzung von Thiophen **348** mit Natriumamid in Ammoniak zu **349** und **350**, oder die Reaktion des Thiazolderivats **351** mit LDA zu den Produkten **352**, **353** und **354** (Schema 77).<sup>[182],[183]</sup>



**Schema 77:** Beispiele einer Bromwanderung an Heterozyklen.

Auch in der Synthese der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide sind schon Bromwanderungen aufgetreten und publiziert worden. Bei der Synthese von Stevensin aus Hymenin von Horne et al. konnten unter sauren Bedingungen mit Methansulfonsäure debromierte und umgelagerte Produkte isoliert und aufgeklärt werden.<sup>[184]</sup> Dabei wurde wie in dem Fall von **340** offensichtlich zunächst die Pyrrol 4-Position debromiert. Bei der Reaktion zu **345** addierte das abgespaltene Bromatom dann an der einzig freien Position der Pyrrol-Teilstruktur. Ob der Brom-Transfer noch am Pyrrol eintrat und anschließend zum Hydroxypyrrolon oxidiert wurde, oder dies in umgekehrter

[180] Y. Hamada, K. Ando, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 259-261.

[181] M. Schnürch, M. Spina, A. F. Khan, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1046-1057.

[182] A. Vaitiekunas, F. F. Nord, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1764-1768.

[183] P. Stanetty, M. Schnürch, K. Mereiter, M. D. Mihovilovic, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 567-574.

[184] Y.-Z. Xu, K. Yakushijin, D. A. Horne, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8121-8124.

Reihenfolge ablief, bleibt unklar. Bei der Verwendung von Selectfluor konnte Troegel während einer Fluorierungsreaktion von dibromiertem Pyrrolcarboxamid in dem entstehenden Produktgemisch auch ein tribromiertes Pyrrol nachweisen.<sup>[123]</sup> Dies konnte während den Oxidationsversuchen mit dibromierten Edukten der Reaktionsstudie gleichermaßen beobachtet werden (siehe Kapitel III.2.3 und III.2.5). Arylische Bromwanderungen können auch durch Lewissäuren oder Metallkatalysatoren initiiert werden.<sup>[185],[186]</sup> Das Problem bei all diesen Reaktionen ist die Selektivität, da meist ein Produktgemisch an unterschiedlich halogenierten Produkten erhalten wurde.

Die geplante Synthese des Naturstoffs Oxocyclostylidol (**37**) verlief auf diesem Weg wiederum in eine Sackgasse. Alternativen, die nicht mehr während dieser Arbeit untersucht wurden, bestünden in der Verwendung eines noch aktiveren Pentafluorphenylesters für die Umsetzung mit Nitromethan. Ebenso könnte eine größere Verdünnung der Reaktionsmischung der Selectfluor-Oxidation die Entstehung des intermolekular gebildeten dibromierten Nebenprodukts hemmen. Ein vielversprechender Ansatz, auf dem weiterführende Arbeiten von Doherr (laufende Masterarbeit) beruhen, stellt die Modifizierung des eingesetzten Phosphonats bei der HWE-Reaktion in den Fokus. Dies könnte bereits mit einer Nitro- oder geschützten Aminoketonfunktion versehen werden, und so eine Seitenkette im Molekül liefern, die durch Cyanamid in einem Schritt in das 2-Aminoimidazol überführt werden kann.

### 3.2.3 Darstellung des bizyklischen Systems über Epoxidöffnung

Ein weiterer Ansatz zur Darstellung einer C-9-alkylierten, bizyklischen Substruktur von Oxocyclostylidol verlief über die Synthese des Epoxids **261**. Epoxidierungen mit *m*CPBA an allylischen Amidstrukturen sind bereits bekannt und ein oft eingesetztes Werkzeug in der organischen Synthese.<sup>[187],[188]</sup> Epoxid **261** konnte ausgehend vom Allylamin **166** allerdings nur in geringer Ausbeute isoliert werden (Schema 78). Verschiedene Reaktionsführungen konnten die Ausbeute nicht steigern, da die

---

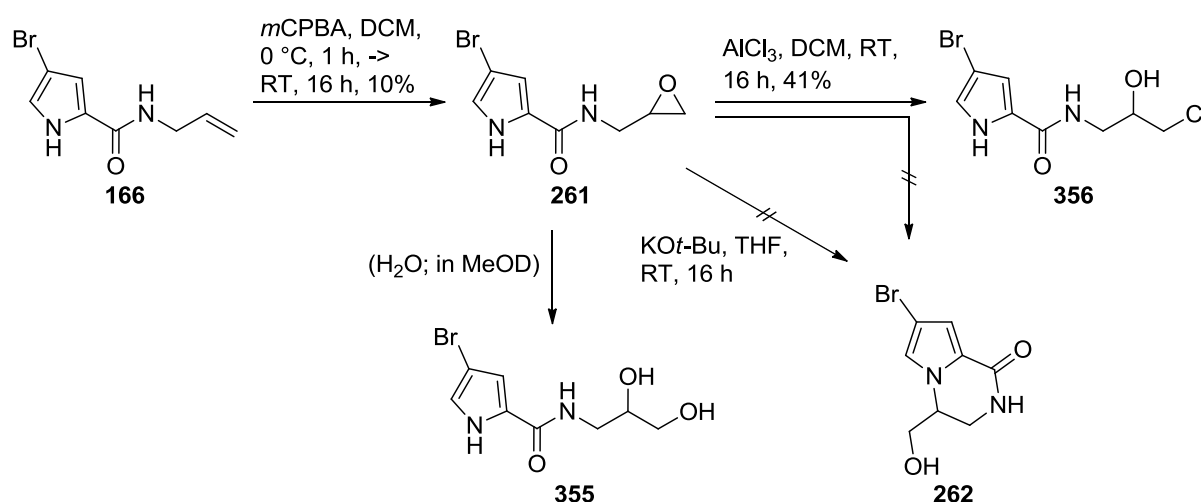
[185] S. Bombek, R. Lenaršič, M. Kočevár, L. Saint-Jalmes, J.-R. Desmurs, S. Polanc, *Chem. Commun.* **2002**, 1494-1495.

[186] R. Van Hoveln, B. M. Hudson, H. B. Wedler, D. M. Bates, G. Le Gros, D. J. Tantillo, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5346-5354.

[187] M. A. Naylor, M. A. Stephens, S. Cole, M. D. Threadgill, I. J. Stratford, P. O'Neill, E. M. Fielden, G. E. Adams, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2508-2513.

[188] E. G. Gharakhanian, T. J. Deming, *Biomacromolecules* **2015**, 16, 1802-1806.

Ausbeutenverluste vor allem der Instabilität des Epoxids **261** zuzuschreiben waren. Das Produkt musste zügig charakterisiert und weiter umgesetzt werden, da sonst Zersetzung eintrat. Dies konnte durch die Bildung von Nebenprodukten mittels DC, sowie durch eine langsam einsetzende Braunfärbung des isolierten Produkts beobachtet werden. Zudem reichten geringste Mengen Wasser, um das Epoxid **261** zum Diol **355** zu hydrolysieren. Dieses bildete sich zum Beispiel auch während der Vermessung mit deuteriertem Methanol. Ein analysenreines NMR-Spektrum von **261** konnte durch die Verwendung von DMSO- $d_6$  erhalten werden.



**Schema 78:** Epoxidierung von Allylamid **166** und versuchte Epoxidöffnung zu **262**.

Das Epoxid **261** sollte durch Lewis-saure oder basische Epoxidöffnung in den C-alkylierten Bizyklus **262** überführt werden.  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  als Base konnte unter anderem bei der Synthese von bizyklischen Systemen ausgehend von Dihydropyridonen eine ganz ähnliche Reaktion initiieren.<sup>[189]</sup> Auch Lewissäuren, wie  $\text{AlCl}_3$ , können zur Epoxidöffnung und Aktivierung einer anschließend eintretenden Zyklisierung eingesetzt werden.<sup>[190]</sup> Die Regioselektivität einer solchen Reaktion hängt vor allem vom Substitutionsgrad des Epoxids ab. Die Epoxidöffnung und Zyklisierung über die C-10-Position wäre in diesem Fall ebenfalls denkbar. Unter den gewählten Bedingungen wurden in den Literaturbeispielen die Angriffe des Nukleophils jedoch am höher substituierten Kohlenstoffatom des Epoxids beobachtet und würden hier den Bizyklus **262** liefern. Bei der Reaktion mit  $\text{AlCl}_3$  konnte lediglich das offenkettige Chlorhydrin **356** isoliert werden. Bei der Umsetzung mit  $\text{KO}^t\text{-Bu}$  entstand ein Vielstoffgemisch, aus dem keine Verbindung isoliert und charakterisiert werden

[189] S.-S. P. Chou, Y.-T. Wu, *Heterocycles* **2014**, 89, 1594-1605.

[190] A. N. Abdel-Sayed, L. Bauer, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1873-1882.



konnte. Aufgrund der aufwendigen Handhabung der Produkte, der geringen Ausbeuten und der nicht einsetzende Zyklisierung zum Bizyklus **252**, wurde diese Syntheseroute zum marinen Naturstoff Oxocyclostylidol (**37**) nicht weiter verfolgt.

### 3.3 Computerunterstützte Strukturaufklärung von Oxocyclostylidol (**37**)

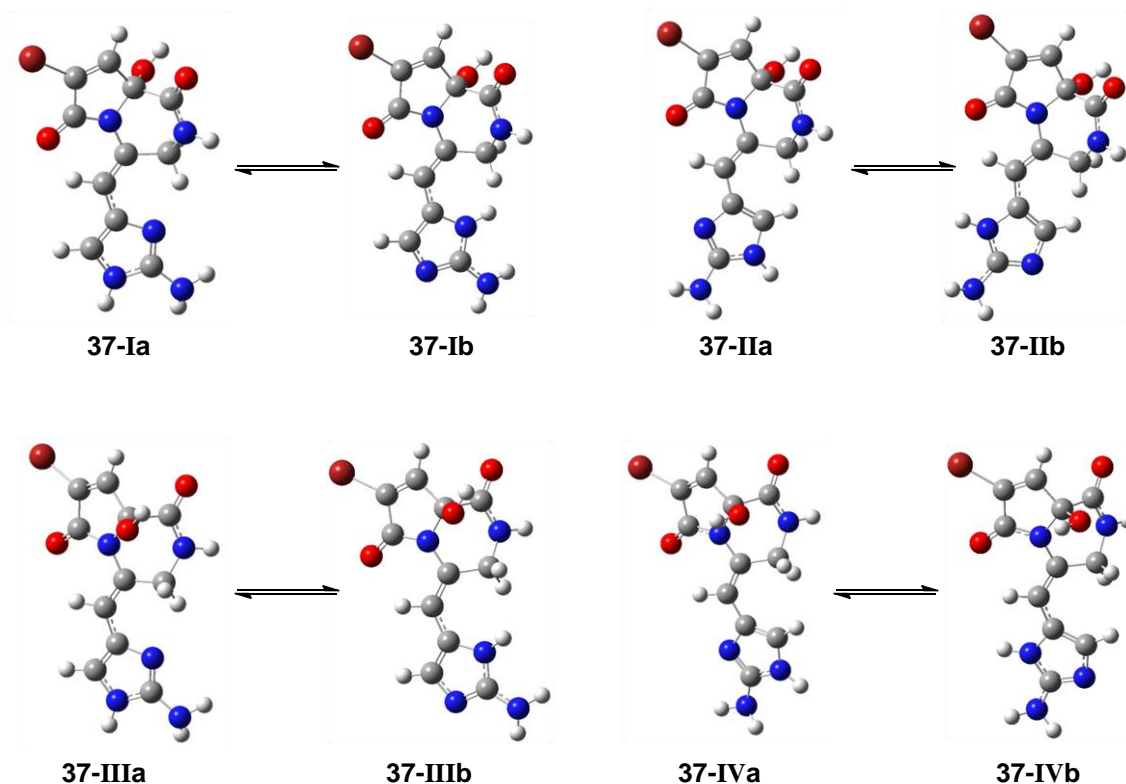
Um die absolute Konfiguration eines optisch aktiven Naturstoffs aufzuklären, hat sich in den letzten Jahren die CD-Spektroskopie (Circulardichroismus) etabliert. Diese wurde vorrangig dann angewendet, wenn keine Kristallstruktur erhalten werden konnte. Die Strukturaufklärung umfasst die Messung eines CD-Spektrums der zu untersuchenden Substanz und die computerunterstützte Berechnung der elektronischen Anregungen beider möglichen Enantiomere. Daraus lassen sich die elektronischen CD-Spektren vorhersagen. Diese liefern im Idealfall eine Übereinstimmung mit dem experimentell ermittelten Spektrum und können so einen Hinweis auf die absolute Konfiguration einer Verbindung geben. Litaudon et al. konnten dadurch zum Beispiel die absolute Konfiguration des komplexen, pentazyklischen Naturstoffs Kingianin A bestimmen.<sup>[191]</sup>

Bei der Isolierung und Charakterisierung von Oxocyclostylidol (**37**) konnte für die exozyklische Doppelbindung eine *E*-Konfiguration mittels  $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -ROESY-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. Zudem wurde eine optische Aktivität von  $[\alpha]_D^{23} = -12$  ( $c = 1$ , MeOH) des Naturstoffs festgestellt.<sup>[46]</sup> Die Bestimmung der absoluten Konfiguration über spektroskopische Methoden gelang nicht. Um diese aufzuklären, und berechnete, elektronische CD-Spektren für **37** zu erhalten, wurde zunächst eine Konformerensuche und Strukturoptimierung mit *SPARTAN`08* durchgeführt. Diese lieferte aufgrund der Starrheit des bizyklischen Systems für die zwei relevanten Enantiomere, bei denen die Stellung der Hydroxygruppe variiert, nur jeweils zwei stabilste Konformere. Diese zeigen eine Rotation um die C-C-Einfachbindung an der Seitenkette des 2-Aminoimidazols, womit insgesamt vier Strukturen zur weiteren Berechnung erhalten wurden (**I-IVa**, Abbildung 26). Zu berücksichtigen sind zusätzlich noch die tautomeren Formen der 2-Aminoimidazol-Teilstruktur (**I-IVb**). Diese Strukturen wurden mit *Gaussian09* auf ein Energieminimum optimiert. Mit TDDFT-Rechnungen (Time-dependent density

---

[191] A. Leverrier, M. E. T. H. Dau, P. Retailleau, K. Awang, F. Guéritte, M. Litaudon, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3638-3641.

functional theory) wurden die elektronischen Anregungen in MeCN als Lösungsmittel berechnet. Als Funktional wurde B3LYP mit einem 6-311++(2d, 2p)-Basissatz verwendet. Diese etablierten Parameter wurden schon mehrfach für die Strukturaufklärung genutzt.<sup>[192],[193]</sup>

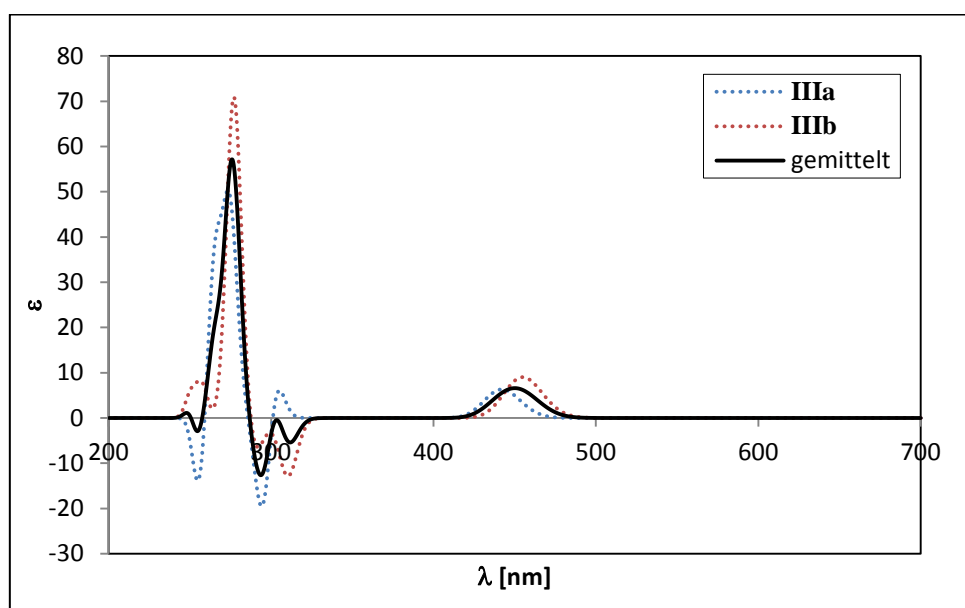
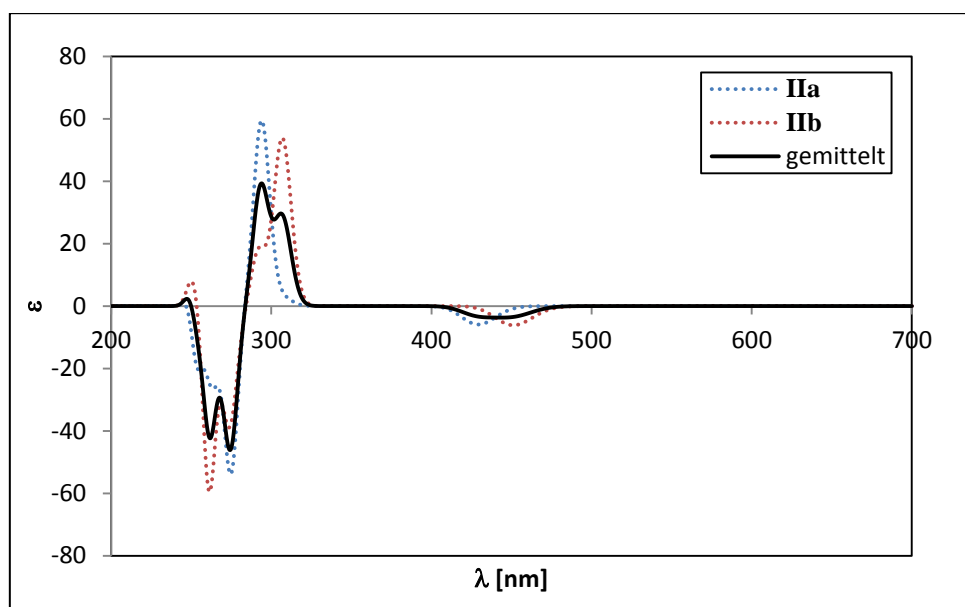
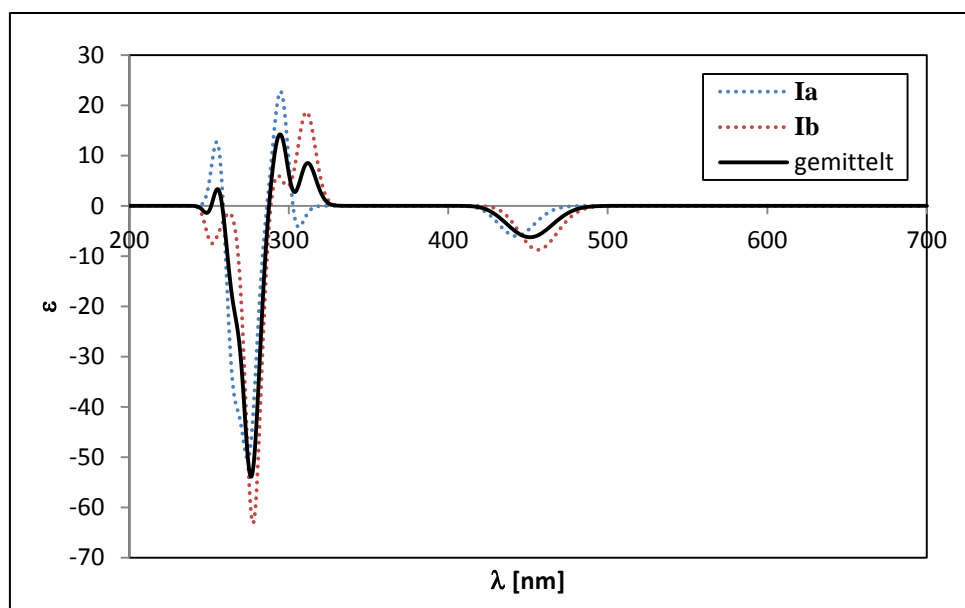


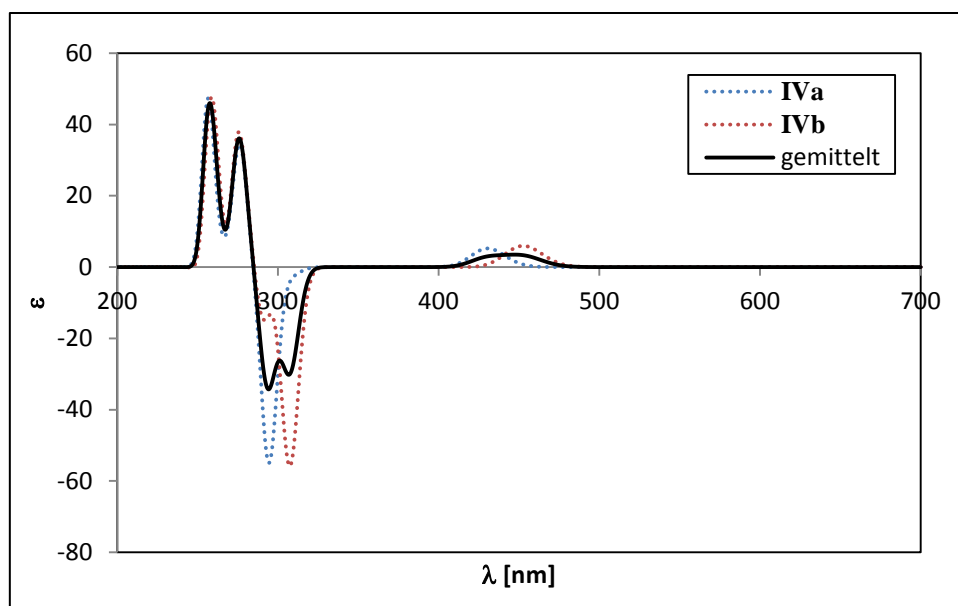
**Abbildung 26:** Berechnete, strukturoptimierte mögliche Konformationen von **37** (**I-IVa**) und deren tautomeren Formen des 2-Aminoimidazols (**I-IVb**).

Die erhaltenen Datensätze konnten über *GaussSum* in theoretische, berechnete ECD-Spektren umgewandelt und visualisiert werden. Der Wellenlängenbereich erstreckt sich von 200-700 nm, wobei  $\Delta\epsilon$  die molare Extinktion, also die Differenz der Absorption von links- und rechtsdrehendem zirkular polarisiertem Licht beschreibt. Daher ergeben sich für die Enantiomere **I** und **III**, sowie **II** und **IV** genau spiegelbildliche Spektren. Die einzelnen Verbindungen sind als gestrichelte Linien abgebildet (Abbildung 27). Die gemittelten Verläufe der jeweiligen Verbindungen **a** und **b**, deren Tautomere zu gleichen Teilen gewichtet wurden, sind als durchgezogene Linie dargestellt und geben die tatsächlich vorliegende Struktur deutlich realistischer wieder.

[192] L. Li, L. Wang, Y. Si, *Acta Pharm. Sin. B* **2014**, 4, 167-171.

[193] S. Yu, F. Li, H. Jeon, S. Lee, J. Shin, S. Kim, *Org. Lett.* **2016**, 18, 2986-2989.

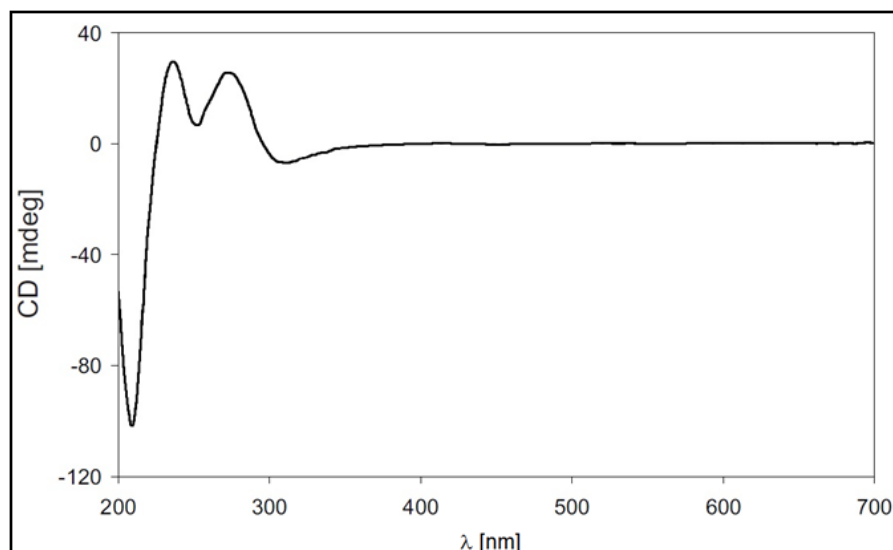




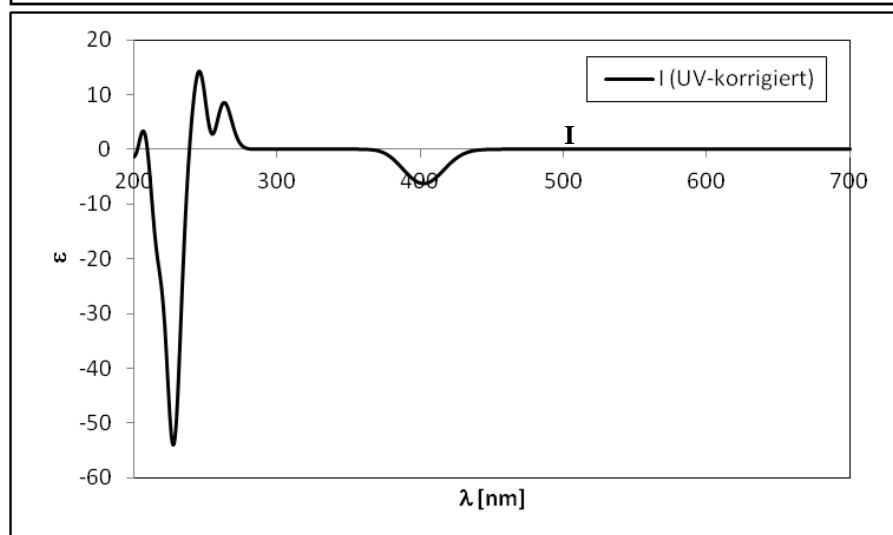
**Abbildung 27:** Berechnete CD-Spektren der Strukturen **I-IV** in MeCN (TDDFT, B3LYP, 6-311++ (2d, 2p)).

Um die absolute Konfiguration von **37** zu klären, wurden die Spektren mit denen des experimentell ermittelten Spektrums von Köck et al. verglichen, da während dieser Arbeit **37** nicht synthetisiert und spektroskopisch untersucht werden konnte.<sup>[46]</sup> Das experimentelle CD-Spektrum wurde ebenfalls in MeCN aufgenommen, woraus sich eine gute Vergleichbarkeit mit den berechneten Daten ergab. Der Kurvenverlauf ist unabhängig von den unterschiedlichen Einheiten zu betrachten, welche im experimentellen Spektrum in Millidegree [mdeg], und im berechneten Spektrum als molare Extinktion [ $\epsilon$ ] angegeben sind. Eine Umrechnung der berechneten Daten wäre aufgrund fehlender Parameter, wie Konzentration und Küvettenlänge nicht aussagekräftiger als es die abgebildeten Spektren zeigen. Alle berechneten Kurvenverläufe zeigten ein Absorptionsmaximum zwischen 400 und 500 nm, welches in den experimentellen Daten nicht auftauchte. Das gemittelte Spektrum von **37-I** zeigte einen sehr ähnlichen Kurvenlauf zum experimentellen Spektrum. Es sind zwei positive und ein stark negatives Maximum erkennbar. Für eine weitere Annäherung wurde daraufhin eine UV-Korrektur der berechneten Daten von **37-I** durchgeführt. Dabei wurden die Absorptionsmaxima des Spektrums an die experimentell erhaltenen UV-Absorptionen angepasst, wodurch für Verbindung **I** eine Blauverschiebung von 49 nm resultierte.

Experimentelles  
CD-Spektrum:  
(0.5 mM in MeCN,  
Grube u. Köck)

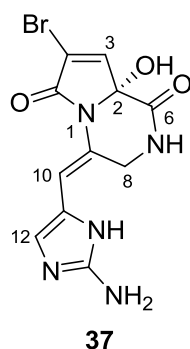


Berechnetes  
CD-Spektrum:  
(TDDFT, B3LYP/  
6-311++G(2d,2p)  
in MeCN)



**Abbildung 28:** Oben: Experimentelles CD-Spektrum von isoliertem Oxocyclostylidol **37** nach Köck. Unten: UV-korrigiertes, berechnetes CD-Spektrum von **37-I**.

Die in Abbildung 28 dargestellten Spektren zeigten daraufhin eine sehr gute Übereinstimmung, woraus man schließen konnte, dass die Struktur von Oxocyclostylidol der Struktur von **37-I** entspricht. Aufgrund dieser Daten handelt es sich bei dem isolierten Naturstoff um (*R*)-(*E*)-Oxocyclostylidol. Die Stellung der Hydroxygruppe an C-2 konnte somit eindeutig geklärt werden. Daraus ergibt sich der finale Strukturvorschlag für den Naturstoff **37** in Abbildung 29.



**Abbildung 29:** Vorschlag der absoluten Konfiguration von (*R*)-(*E*)-Oxocyclostylidol (**37**).

Um diesen letztendlich bestätigen zu können, muss ein synthetischer Zugang zu **37** gefunden werden, der entweder enantioselektiv verläuft oder durch chirale HPLC die einzelnen Enantiomere liefert. Dadurch würden weitere experimentelle Vergleichsdaten, eventuell auch durch VCD-Spektroskopie zur Verfügung stehen. Ebenso könnten dadurch Rückschlüsse auf die Enantiomerenreinheit der Naturstoffprobe gezogen werden.

## **IV. Experimenteller Teil**

### **1. Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden**

#### **Chemikalien**

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen ABCR, Acros, Fluka, Merck, Sigma-Aldrich und TCI in hoher Qualität bezogen und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurde nach den üblichen Methoden der präparativen organischen Chemie gearbeitet. Soweit nicht anders erwähnt, wurden die Reaktionen ohne Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Vorschriften gereinigt und getrocknet oder in ähnlicher Qualität bezogen. Für Chromatographie und Aufarbeitung wurden destillierte Lösungsmittel in technischer Qualität eingesetzt. Der Petrolether wurde mit einem Siedebereich von 40-60 °C verwendet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isolierte, gereinigte Verbindungen, Abweichungen sind angegeben.

#### **Mikrowellenchemische Reaktionen**

Zur Synthese wurde ein MLS START 1500-Mikrowellensystem der Firma MLS GmbH (Leutkirch, Deutschland) verwendet. Mikrowellenreaktionen wurden unter Atmosphärendruck in Reaktionsrohren mit aufgesetztem Durchführrohr und externem Rückflusskühler durchgeführt. Als Betriebsmodus wurde die kontinuierliche Mikrowelleneinstrahlung mit einer variablen Strahlungsleistung von 0 bis 1200 W (ggf. mit begrenzter maximaler Leistung) eingesetzt. Die Kontrolle der Reaktionstemperatur erfolgte mit einem integrierten IR-Sensor.

#### **Photochemische Reaktionen**

Bestrahlungen wurden mit dem UV-Bestrahlungsreaktor Rayonet™ RMR-200 der Firma Southern New England Ultraviolet Company (Branford, USA) durchgeführt. Der RMR-200 wurde, sofern nicht anders angegeben, mit 8 im Halbkreis angeordneten Bestrahlungslampen der Typserie Philips Actinic BL ( $\lambda = 350-400$  nm) betrieben.

#### **Dünnschichtchromatographie**

Zur Analyse wurden Kieselgel 60-Fertigkarten F<sub>254</sub> (Normalphase) und Kieselgel 60 RP-18-Fertigkarten F<sub>254s</sub> auf Aluminiumfolien der Firma Merck verwendet. Nachweis

der Zonen erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei Bestrahlung mit Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm. Bei nicht UV-absorbierenden Substanzen oder zum zusätzlichen Anfärben durch Eintauchen diente das Ninhydrin-Färbereagens (0.6 g Ninhydrin, 195 mL *n*-BuOH, 5 mL AcOH) für Aminfunktionen, das Vanillin-Färbereagens (1.5 g Vanillin, 20 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 150 mL H<sub>2</sub>O und 30 mL EtOH) für Hydroxygruppen und das Vaughn-Färbereagens (0.4 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·4 H<sub>2</sub>O, 9.6 g H<sub>24</sub>Mo<sub>7</sub>N<sub>6</sub>O<sub>24</sub>·4 H<sub>2</sub>O, 180 mL H<sub>2</sub>O, 20 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) als universelle Nachweislösung.

### Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden an Geduran<sup>®</sup> Kieselgel (Normalphase) und LiChroprep<sup>®</sup> RP-18 Kieselgel der Firma Merck der Korngrößen 40-63  $\mu$ m durchgeführt. Gelfiltrationschromatographie wurde mit Sephadex<sup>®</sup> LH-20 durchgeführt. In der Regel wurde ein Betriebsdruck von 0.2-0.4 bar verwendet. Die eingesetzten Eluenten sind jeweils angegeben. Für Trennungen racemischer Gemische wurde eine analytische Chiralpak<sup>®</sup> IA HPLC-Säule verwendet.

### NMR-Spektroskopie

1D- und 2D-NMR-Spektren wurden mit den Geräten DPX-200 (200.1 MHz für <sup>1</sup>H, 50.3 MHz für <sup>13</sup>C, 188.3 MHz für <sup>19</sup>F), AV II-300 (300.1 MHz für <sup>1</sup>H, 75.5 MHz für <sup>13</sup>C), AV III-400 (400.4 MHz für <sup>1</sup>H, 100.7 MHz für <sup>13</sup>C, 376.3 MHz für <sup>19</sup>F), DRX-400 (400.1 MHz für <sup>1</sup>H, 100.6 MHz für <sup>13</sup>C, 376.3 MHz für <sup>19</sup>F) und AV II-600 (600.1 MHz für <sup>1</sup>H, 150.9 MHz für <sup>13</sup>C) der Firma Bruker gemessen. Alle Spektren wurden bei 293.15 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm relativ zum externen Standard TMS oder zum internen Standard des verwendeten Lösungsmittels angegeben. Die Zuordnung der Signale erfolgte aufgrund von <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HSQC-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-HMBC-, <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY-, und <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-NOESY-Experimenten. Die Multiplizitäten sind mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett) oder Kombinationen davon bezeichnet. Die Datenprozessierung erfolgte mit der Computersoftware TopSpin<sup>™</sup> der Firma Bruker und MesTreC<sup>™</sup> der Firma Mestrelab Research SL.



## Massenspektrometrie

EI-Messungen wurden an Finnigan MAT 95 und Finnigan MAT 95 XL Spektrometern der Firma ThermoFisher Scientific durchgeführt. Die Auflösung war bei Niederauflösung auf 2000, bei Hochauflösung auf 10000 (10% Taldefinition) eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 40 bis 1000 u aufgenommen. Die Messungen wurden bei einer Quellentemperatur von 180 °C und einer Elektronenenergie von 70 eV durchgeführt.

ESI+- und ESI--Messungen wurden an einem LTQ-Orbitrap Velos Spektrometer der Firma ThermoFisher Scientific durchgeführt. Die Auflösung war generell auf 100000 (400 u Halbwertsbreite) eingestellt. Je nach Methode wurden Massenbereiche von 50 bis 1200 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.3-2.8 kV (pos.) bzw. 1.7-2.5 kV (neg.). Als Lösungsmittel wurde MeOH ( $c = 50 \mu\text{g/mL}$  versetzt mit 0.1 mg/mL Tetradecyltrimethylammoniumbromid) bei einer Flussrate von etwa 1  $\mu\text{L/min}$  verwendet.

Bei DCMS-ESI-Messungen (Expression CMS) mit einem CAMAG TCL-MS-Interface wurden Massenbereiche von 100 u bis 800 u aufgenommen. Die Spraykapillarenspannung betrug 2.0 kV (pos. und neg.), die Quellentemperatur 250 °C. Als Lösungsmittel wurde MeOH mit 0.1% HCOOH bei einer Flussrate von 0.1 mL/min verwendet. Die Kalibrierung erfolgte mittels eines Standards (Agilent Tune-Mix) auf 4 Referenzsubstanzen im Massenbereich 100 u bis 800 u.

Angegeben sind die Massenzahlen  $m/z$  in u, die relativen Intensitäten in % und teilweise die Fragmentierung. Aus den Isotopenmustern der Massenspektren werden die häufigsten Isotope aufgelistet. Bei hochaufgelösten Massen sind zusätzlich die Summenformel und die berechnete Masse des Molekülkations angegeben.

## IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit einem Bruker Tensor 27 Spektrometer mit der Methode Diamant-ATR aufgenommen. Die Schwingungsbanden sind als Wellenzahlen  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben. Die Intensitäten sind mit vs (very strong), s (strong), m (medium) und w (weak) bezeichnet.

### **UV/VIS-Spektroskopie**

UV/VIS-Spektren wurden mit einem Cary 100 Bio UV/VIS-Spektrometer der Firma Varian gemessen. Angegeben sind die Wellenlängen  $\lambda_{\max}$  der Absorptionsmaxima in nm und in Klammern das Extinktionsmaximum  $\lg \epsilon$ .

### **CD-Spektroskopie**

CD-Spektren (Circulardichroismus) wurden auf einem Jasco J-715-Spektrometer gemessen. Das verwendete Lösungsmittel wurde als Einzelmessung von der Probenmessung subtrahiert.

### **Schmelzpunktbestimmung**

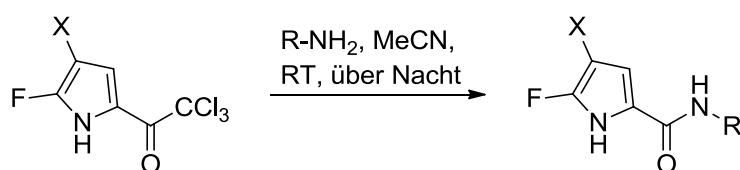
Schmelzpunkte wurden mit dem Schmelzpunktmessgerät Büchi 530 bestimmt und sind nicht korrigiert.

### **Röntgenstrukturanalyse**

Röntgenstrukturanalysen wurden am Institut für Anorganische und Analytische Chemie an der TU Braunschweig gemessen. Die kristallographischen Daten der gemessenen Verbindung sind in Kapitel V.1. aufgeführt.

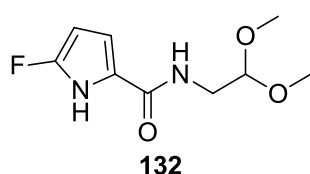
## 2 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1

### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 1: Synthese fluorierter Pyrrolcarboxamide



Das jeweilige Trichlormethylketon (1.0 Äq.) wurde in MeCN gelöst. Dann wurde das entsprechende Amin (1.1 - 1.5 Äq.) unter Argonatmosphäre hinzugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion, DC-Kontrolle, wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt. EtOAc und  $H_2O$  wurden zu gleichen Teilen hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung.

#### ***N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-fluor-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**132**):**



A) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **124** (0.250 g, 1.08 mmol) und 2,2-Dimethoxyethylamin (0.171 g, 1.63 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)  $\rightarrow$  (1:1)] Carboxamid **132** als leicht orangefarbener Feststoff (0.196 g, 0.91 mmol, 82%) erhalten.

B) Eine Lösung von **149** (0.163 g, 0.82 mmol, 1.0 Äq.) und Selectfluor (0.350 g, 0.99 mmol, 1.2 Äq.) in MeCN (20 mL) wurde in einer Synthesemikrowelle bei 72-74 °C für 8 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurden  $H_2O$  (40 mL) und  $CHCl_3$  (40 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $CHCl_3$  (3 x 40 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Anschließend wurde die organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [PE/EA (1:1)] ergab **132** als leicht orangefarbenen Feststoff (0.032 g, 0.15 mmol, 18%).

**DC** [Kieselgel, PE/EA (1:1)]:  $R_f = 0.31$ .

**Schmp**: 104 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.90$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 6.46 (dt,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 6.26 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{CONH}$ ), 5.54 (dt,  $J = 2.8$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H,  $\text{NHCFCCH}$ ), 4.48 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}$ ), 3.58 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.43 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.2$  (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$  Hz,  $\text{NHCCO}$ ), 149.2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 264.2$  Hz,  $\text{NHCF}$ ), 116.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.1$  Hz,  $\text{NHCCCH}$ ), 109.1 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.6$  Hz,  $\text{NHCCH}$ ), 103.0 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CH}$ ), 87.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.1$  Hz,  $\text{NHCFCCH}$ ), 54.7 (s,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 41.0 (s,  $\text{NHCH}_2$ ).

**$^{19}\text{F-NMR}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -133.3$  (s,  $\text{NHCFCCH}$ ).

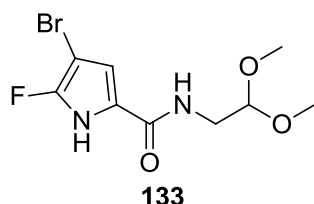
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3342$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3195 (m), 2991 (w), 2948 (m), 2876 (w), 2835 (w), 1620 (s), 1540 (vs), 1489 (s), 1453 (s), 1413 (s), 1385 (w), 1335 (m), 1316 (m), 1270 (m), 1205 (m), 1132 (s), 1097 (m), 1070 (vs), 1035 (s), 1006 (m), 975 (s), 869 (w), 756 (s), 672 (s), 639 (w), 601 (m), 562 (w), 535 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 265 nm (4.18), 204 (3.82).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 455 (49)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 239 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na})^+$  239.08024, gef. 239.08041.

#### 4-Brom-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-5-fluor-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**133**):



A) Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **125** (0.420 g, 1.36 mmol) und 2,2-Dimethoxyethylamin (0.197 g, 1.87 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)  $\rightarrow$  (10:1)] Carboxamid **133** als brauner Feststoff (0.081 g, 0.27 mmol, 20%) erhalten.

B) Eine Lösung von **150** (0.554 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) und Selectfluor (0.710 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) in MeCN (25 mL) wurde in einer Synthesemikrowelle bei

72-74 °C für 8 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurden H<sub>2</sub>O (50 mL) und CHCl<sub>3</sub> (50 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CHCl<sub>3</sub> (3 x 60 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1) → (10:1)] ergab **132** als braunen Feststoff (0.128 g, 0.43 mmol, 22%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.76$ .

**Schmp**: 109 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.40$  (s, 1H, COCNH), 6.52 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, NHCCCH), 6.30 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, CONH), 4.47 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 3.56 (dd,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 5.8$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.5$  (d,  $^4J_{CF} = 1.5$  Hz, NHCCO), 146.5 (d,  $^1J_{CF} = 263.5$  Hz, NHCF), 116.2 (d,  $^3J_{CF} = 1.0$  Hz, NHCCCH), 110.9 (s, NHCCCH), 102.8 (s, NHCH<sub>2</sub>CH), 74.8 (d,  $^2J_{CF} = 14.4$  Hz, NHCFCBr), 54.7 (s, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.1 (s, NHCH<sub>2</sub>).

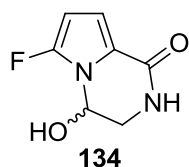
**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -134.9$  (s, NHCFCBr).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3211$  cm<sup>-1</sup> (w), 3123 (w), 2995 (w), 2939 (m), 2837 (w), 1723 (m), 1631 (s), 1534 (vs), 1451 (w), 1405 (w), 1334 (w), 1270 (w), 1193 (m), 1126 (s), 1099 (s), 1064 (vs), 972 (w), 921 (w), 828 (w), 754 (m), 696 (s), 626 (m), 554 (s), 537 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 270 nm (3.94), 202 (3.90).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 611/613/615 (27/55/26) [2M+Na]<sup>+</sup>, 317/319 (99/100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 316.99075, gef. 316.99096.

**6-Fluor-4-hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (134):**

Zu einer Lösung von **132** (0.140 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (25 mL) wurde 3 N HCl (0.7 mL) hinzuge tropft und diese anschließend 18 h bei RT langsam gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und danach mit Diethylether (5 x 30 mL) versetzt, leicht erwärmt und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels des Filtrats im Vakuum wurde **134** als farbloser Feststoff erhalten (0.088 g, 0.52 mmol, 80%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.36$ .

**Schmp**: 161 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.78 (dd,  $J = 4.3$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H, COCCH), 5.77 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H, NCHOH), 5.72 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H, NCFCH), 3.76 (dd,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 3.56 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 13.6$  Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 162.4 (s, NHCOC), 148.2 (d,  $^1J_{CF} = 268.2$  Hz, NCFCH), 115.5 (s, NHCOC), 113.4 (d,  $^3J_{CF} = 3.3$  Hz, COCCH), 90.1 (d,  $^2J_{CF} = 11.6$  Hz, NCFCH), 71.9 (s, NHCH<sub>2</sub>CH), 48.0 (s, NHCH<sub>2</sub>).

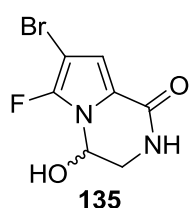
**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -136.4 (s, NCFCH).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 269 nm (4.04), 221 (3.88), 201 (3.73).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3271 cm<sup>-1</sup> (m), 3191 (m), 3065 (w), 3034 (w), 2925 (w), 1634 (vs), 1585 (s), 1501 (vs), 1463 (m), 1411 (s), 1323 (m), 1304 (m), 1275 (m), 1245 (w), 1208 (w), 1184 (w), 1080 (vs), 1023 (vs), 997 (m), 975 (w), 900 (w), 852 (m), 756 (s), 736 (s), 703 (m), 686 (s), 605 (w), 552 (m).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 170 (18) [M<sup>+</sup>], 142 (33), 141 (21), 112 (100) [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sup>+</sup>], 84 (24), 57 (13).

**HRMS** (EI): ber. (C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 170.04861, gef. 170.04853.

**7-Brom-6-fluor-4-hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (135):**

Zu einer Lösung von **133** (0.068 g, 0.23 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (10 mL) wurde 2 N HCl (0.15 mL) hinzuge tropft und diese anschließend 6 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und danach mit Diethylether (5 x 20 mL) versetzt, leicht erwärmt und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels des Filtrats im Vakuum wurde **135** als beigefarbener Feststoff erhalten (0.046 g, 0.19 mmol, 80%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.26$ .

**Schmp**: 157 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.78 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, COCCH), 5.78 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H, NCHOH), 3.78 (dd,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 13.7$  Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 3.55 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 13.7$  Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 161.2 (s, NHCOC), 144.7 (d,  $^1J_{CF} = 266.6$  Hz, NCFCBr), 115.8 (s, NHCOC), 114.4 (s, COCCH), 77.4 (d,  $^2J_{CF} = 13.8$  Hz, NCFCBr), 72.6 (s, NHCH<sub>2</sub>CH), 47.8 (s, NHCH<sub>2</sub>).

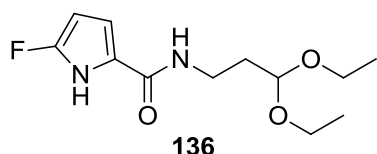
**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -137.8 (s, NCFCBr).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 274 nm (4.00), 223 (3.93).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3196 cm<sup>-1</sup> (m), 3067 (w), 2924 (w), 1646 (vs), 1591 (m), 1515 (vs), 1461 (m), 1411 (s), 1344 (s), 1293 (m), 1272 (m), 1248 (m), 1186 (m), 1136 (w), 1088 (vs), 1028 (w), 972 (w), 915 (w), 855 (m), 746 (s), 706 (s), 623 (m), 606 (m), 566 (s).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 248 (40) [M<sup>+</sup>], 220 (48), 190 (100), 162 (32), 135 (23), 112 (21), 82 (26), 59 (36).

**HRMS** (EI): ber. (C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 247.95912, gef. 247.95886.

***N*-(3,3-Diethoxypropyl)-5-fluor-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**136**):**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **124** (0.200 g, 0.87 mmol) und 3,3-Diethoxypropan-1-amin (0.141 g, 0.95 mmol)

nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1) → (1:1)] Carboxamid **136** als leicht orangefarbener Feststoff (0.188 g, 0.73 mmol, 84%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EA (1:1)]:  $R_f = 0.37$ .

**Schmp**: 61 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.82 (s, 1H, COCNH), 6.70 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, CONH), 6.32 (dt,  $J = 3.1$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NHCCH), 5.51 (dt,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NHCFCCH), 4.63 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.71 (qd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 9.3$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.53 (m, 4H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.91 (ddd,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.9 (d,  $^4J_{CF} = 1.3$  Hz, NHCCO), 149.2 (d,  $^1J_{CF} = 263.6$  Hz, NHCF), 117.3 (d,  $^3J_{CF} = 0.7$  Hz, NHCCH), 107.9 (d,  $^3J_{CF} = 3.6$  Hz, NHCCH), 102.9 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 87.6 (d,  $^2J_{CF} = 12.1$  Hz, NHCFCCH), 62.1 (s, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.4 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.7 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 15.4 (s, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -133.9 (NHCFCCH).

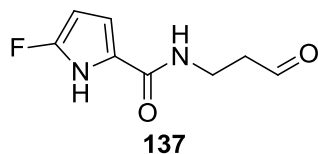
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 265 nm (4.18), 204 (3.85).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3358 cm<sup>-1</sup> (w), 3190 (m), 2978 (w), 2932 (w), 2898 (w), 1611 (s), 1582 (m), 1545 (vs), 1492 (m), 1455 (w), 1412 (w), 1377 (w), 1352 (w), 1331 (m), 1305 (w), 1272 (w), 1251 (m), 1223 (m), 1126 (s), 1048 (vs), 998 (vs), 882 (w), 793 (s), 761 (m), 670 (m), 626 (w), 563 (m), 532 (m).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 539 (26) [2M+Na]<sup>+</sup>, 281 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 213 (11) [M-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 281.12719, gef. 281.12732.



**5-Fluor-*N*-(3-oxopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (137):**

Eine Lösung von **136** (0.158 g, 0.61 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (10 mL) wurde mit 2 N HCl (0.2 mL) versetzt und für 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in H<sub>2</sub>O (40 mL) und

EtOAc (40 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 20 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen. Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum ergab **137** ohne weitere Reinigung als hellgelben Feststoff (0.104 g, 0.56 mmol, 93%).

**DC** [Kieselgel, PE/EA (1:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.19.

**Schmp**: 108 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.12 (s, 1H, COCNH), 9.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 8.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CONH), 6.60 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, NHCCH), 5.54 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, NHCFCCH), 3.48 (dd, *J* = 6.5 Hz, *J* = 12.3 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.63 (dt, *J* = 1.8 Hz, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 202.4 (s, CH<sub>2</sub>CHO), 160.3 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.4 Hz, NHCCO), 148.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 259.6 Hz, NHCFCF), 117.6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 1.2 Hz, NHCCH), 108.9 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 3.8 Hz, NHCCH), 86.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 12.1 Hz, NHCFCCH), 43.6 (s, CH<sub>2</sub>CHO), 32.7 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = -134.7 (NHCFCCH).

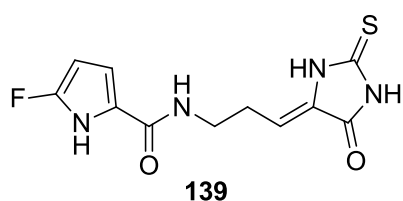
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 265 nm (4.15), 205 (3.82).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3400 cm<sup>-1</sup> (w), 3144 (m), 2991 (w), 2947 (w), 2901 (w), 2852 (w), 2745 (w), 1728 (m), 1702 (w), 1624 (s), 1535 (vs), 1454 (m), 1415 (m), 1388 (w), 1353 (w), 1322 (m), 1243 (m), 1167 (w), 1102 (w), 1061 (w), 1039 (m), 1005 (m), 924 (w), 859 (w), 777 (s), 759 (s), 667 (s).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 185 (19) [M+H]<sup>+</sup>, 207 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 185.07208, gef. 185.07219.

**(Z)-5-Fluor-N-(3-(5-oxo-2-thioxoimidazolidin-4-yliden)propyl)-1H-pyrrol-2-carboxamid (139):**



Zu einer Suspension von **137** (0.085 g, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) und 2-Thiohydantoin (**138**, 0.054 g, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) in EtOH (10 mL) wurde Piperidin (0.039 g, 0.46 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 4 h bei

RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde danach im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] ergab **139** als gelben Feststoff (0.092 g, 0.33 mmol, 71%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.48$ .

**Schmp:** 242 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12.15$  (s, 1H, CONHCS), 12.11 (s, 1H, COCNHCF), 11.94 (s, 1H, CSNHC), 8.09 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 6.63 (dt,  $J = 3.0$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H, NHCFCCH), 5.71 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CSNHCCH), 5.55 (dt,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H, NHCFCCH), 3.32-3.37 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.47-2.53 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 178.2$  (s, NHCSNH), 164.3 (s, CSNHCO), 160.3 (d,  $^4J_{CF} = 1.2$  Hz, COCNHCF), 148.7 (d,  $^1J_{CF} = 259.5$  Hz, NHCF), 131.6 (s, CSNHCCO), 117.7 (d,  $^3J_{CF} = 1.1$  Hz, CFNHCCH), 113.8 (s, CSNHCCH), 108.9 (d,  $^3J_{CF} = 3.6$  Hz, NHCFCCH), 86.8 (d,  $^2J_{CF} = 12.1$  Hz, NHCFCCH), 37.3 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 27.4 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

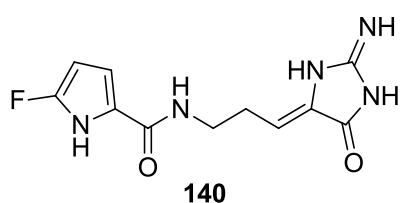
**<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = -134.7$  (NHCFCCH).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 323 nm (4.43), 267 (4.30), 238 (3.86), 203 (4.11).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3344$  cm<sup>-1</sup> (w), 3139 (m), 2888 (w), 2588 (w), 1728 (s), 1671 (m), 1612 (s), 1543 (s), 1515 (s), 1490 (s), 1453 (m), 1413 (w), 1386 (m), 1335 (m), 1315 (m), 1264 (m), 1197 (s), 1163 (m), 1127 (w), 1072 (m), 1040 (w), 1026 (w), 1007 (m), 991 (w), 858 (w), 805 (m), 772 (m), 747 (vs), 624 (vs), 545 (m).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 282 (22) [M<sup>+</sup>], 154 (20), 141 (33), 112 (100), 84 (14).

**HRMS** (EI): ber. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S)<sup>+</sup> 282.05813, gef. 282.05817.

**(Z)-5-Fluor-N-(3-(2-imin-5-oxoimidazolidin-4-yliden)propyl)-1H-pyrrol-2-carboxamid (140):**

Eine Lösung von **139** (0.075 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (10 mL) wurde zunächst mit wässriger Ammoniaklösung (25%, 1.25 mL) und anschließend mit TBHP (0.072 g, 0.80 mmol, 3.0 Äq., 70% in H<sub>2</sub>O)

versetzt und 24 h bei RT gerührt. Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung an RP-18 [H<sub>2</sub>O/MeOH (2:1)] ergab **140** als farblosen Feststoff (0.021 g, 0.08 mmol, 29%).

**DC** [RP-18, H<sub>2</sub>O/MeOH (2:1)]:  $R_f = 0.22$ .

**Schmp**: >235 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.61 (m, 1H, NHCFC<sub>2</sub>HCH), 5.73 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, CNHNHCCH), 3.42 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.50 (dt,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 179.1 (s, NHCNHNH), 168.3 (s, CNHNHCCH), 163.5 (d,  $^4J_{CF}$  = 1.3 Hz, COCNHCF), 150.9 (d,  $^1J_{CF}$  = 261.4 Hz, NHCF), 136.8 (s, CNHNHCCH), 118.4 (d,  $^3J_{CF}$  = 1.4 Hz, CFNHCCH), 111.6 (s, CNHNHCCH), 111.1 (d,  $^3J_{CF}$  = 3.6 Hz, NHCFC<sub>2</sub>HCH), 88.2 (d,  $^2J_{CF}$  = 12.3 Hz, NHCFC<sub>2</sub>HCH), 39.5 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 28.8 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>19</sup>F-NMR** (188 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = -135.5 (NHCFC<sub>2</sub>HCH).

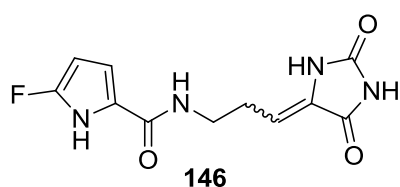
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 263 nm (4.05), 201 (3.91).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3143 cm<sup>-1</sup> (m), 2940 (m), 1687 (m), 1621 (vs), 1542 (s), 1498 (s), 1320 (w), 1245 (w), 1109 (m), 1040 (m), 1008 (m), 760 (m), 625 (s), 539 (s).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 288 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 266 (51) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 266.10478, gef. 266.10490.

***N*-(3-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-yliden)propyl)-5-fluor-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (146):**



Natrium (0.016 g, 0.67 mmol, 1.03 Äq.) wurde in trockenem Ethanol (10 mL) unter Argonatmosphäre bei RT gelöst. Zu der Natriumethanolat-Lösung wurde Phosphonat **145** (0.158 g, 0.67 mmol, 1.03 Äq.)

hinzugegeben und für 15 min bei RT weitergerührt. Anschließend wurde Aldehyd **137** (0.120 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (30:1)  $\rightarrow$  (10:1)] lieferte Produkt **146** (0.145 g, 0.54 mmol, 84%) als *E/Z*-Isomerengemisch im Verhältnis 1:2 als farblosen Feststoff.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.29$ .

**Schmp:** 159 °C.

(Kennzeichnung der *E/Z*-Isomere durch  $E = *$  und  $Z = ^+$ )

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 12.18$  (s, 1H,  $\text{NHCF}$ )\*, 12.12 (s, 1H,  $\text{NHCF}$ )<sup>+</sup>, 10.95 (s, 2H,  $\text{CONHCO}$ )<sup>++</sup>, 10.16 (s, 1H,  $\text{CONHCONH}$ )<sup>+</sup>, 9.96 (s, 1H,  $\text{CONHCONH}$ )\*, 8.06 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 8.02 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )\*, 6.63 (t,  $J = 4.2$  Hz, 2H,  $\text{NHCFCCHCH}$ )<sup>++</sup>, 5.55 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 5.54 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\text{NHCFCCH}$ )<sup>++</sup>, 5.43 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )\*, 3.34-3.25 (m, 4H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>++</sup>, 2.79 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>, 2.36 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 164.6$  (s,  $\text{COCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 164.3 (s,  $\text{COCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 160.3 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.1$  Hz,  $\text{NHCOCNHCF}$ )<sup>+</sup>, 160.2 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.5$  Hz,  $\text{NHCOCNHCF}$ )<sup>+</sup>, 154.8 (s,  $\text{NHCONH}$ )<sup>+</sup>, 153.9 (s,  $\text{NHCONH}$ )\*, 148.6 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 259.7$  Hz,  $\text{NHCF}$ )<sup>+</sup>, 148.6 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 259.7$  Hz,  $\text{NHCF}$ )\*, 131.2 (s,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 130.1 (s,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )\*, 117.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.0$  Hz,  $\text{COCNHCF}$ )<sup>+</sup>, 117.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.0$  Hz,  $\text{COCNHCF}$ )<sup>+</sup>, 113.9 (s,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 109.0 (s,  $\text{NHCCCHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 108.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.7$  Hz,  $\text{NHCFCCHCH}$ )<sup>+</sup>, 108.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.7$  Hz,  $\text{NHCFCCHCH}$ )\*, 86.7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.1$  Hz,  $\text{NHCFCCH}$ )<sup>+</sup>, 86.7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.2$  Hz,  $\text{NHCFCCH}$ )\*, 38.3 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>, 37.5 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>, 26.9 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>, 26.0 (s,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ )<sup>+</sup>.

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = -134.8$  ( $\text{NHC}F^*$ ),  $-134.7$  ( $\text{NHC}F^+$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3366$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 3155 (m), 3037 (m), 2750 (w), 1767 (m), 1716 (vs), 1680 (m), 1618 (s), 1534 (vs), 1495 (m), 1452 (w), 1390 (m), 1323 (m), 1240 (m), 1206 (m), 1165 (w), 1128 (w), 1077 (w), 1007 (s), 866 (w), 780 (s), 752 (vs), 653 (s), 611 (m), 579 (m), 543 (m).

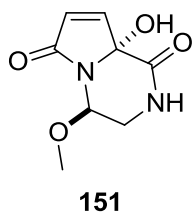
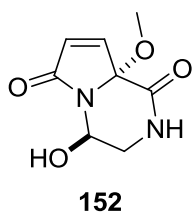
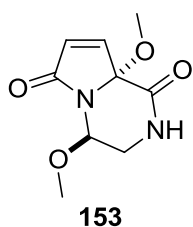
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 270 nm (4.37), 215 (4.03).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 266 (7) [ $\text{M}^+$ ], 141 (36), 128 (11), 112 (100), 84 (15), 57 (9).

**HRMS** (EI): ber. ( $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_3$ ) $^+$  266.08097, gef. 266.08094.

### 3 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2

**4,8a-Dimethoxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-a]pyrazin-1,6(2*H*,8a*H*)-dion (153),**  
**4-Hydroxy-8a-methoxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-a]pyrazin-1,6(2*H*,8a*H*)-dion (152)**  
**und 8a-Hydroxy-4-methoxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-a]pyrazin-1,6(2*H*,8a*H*)-dion (151)**



Eine Lösung von Acetal **149** (0.100 g, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und Selectfluor (**109**, 0.536 g, 1.51 mmol, 3.0 Äq.) in einer 50:1 Mischung aus MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$

(20 mL) wurde in einer Synthesemikrowelle bei 71-73 °C für 20 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)  $\rightarrow$  (10:1)] ergab **153** als farblosen Feststoff (0.003 g, 0.01 mmol, 3%), **152** als farbloses Öl (0.006 g, 0.03 mmol, 6%) und **151** als gelbliches Öl (0.014 g, 0.07 mmol, 14%).

#### Verbindung 153:

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.36$ .

**Schmp.:** 136 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.23 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, CONH), 7.34 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, NCOCHCH), 6.44 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H, NCOCHCH), 5.13 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.64 (ddd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCHOCH<sub>3</sub>), 3.31 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.17 (s, 3H, NHCOCOCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.1 (NCOCH), 166.7 (NHCOC), 148.0 (NCOCHCH), 128.8 (NCOCHCH), 91.6 (NHCOC), 77.9 (NHCH<sub>2</sub>CH), 56.2 (NCHOCH<sub>3</sub>), 50.1 (NCOCH<sub>3</sub>), 41.9 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3198 cm<sup>-1</sup> (w), 3104 (w), 3001 (w), 2945 (w), 2842 (w), 1717 (vs), 1693 (vs), 1465 (w), 1413 (w), 1389 (w), 1363 (m), 1345 (m), 1300 (s), 1192 (m), 1099 (vs), 1073 (vs), 1007 (m), 970 (s), 899 (w), 837 (m), 806 (s), 735 (w), 717 (m), 703 (m), 671 (m), 603 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 254 nm (3.18), 202 (3.91).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 212 (10) [M]<sup>+</sup>, 197 (49), 180 (68), 165 (29), 153 (37), 128 (74), 112 (100), 100 (21), 98 (54), 80 (46), 58 (56).

**HRMS** (EI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 212.07916, gef. 212.07904.

### Verbindung 152:

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.21.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.16 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, CONH), 7.23 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, NCOCHCH), 6.51 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, NCHOH), 6.37 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, NCOCHCH), 5.29 (ddd,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 8.9 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.42 (ddd,  $J$  = 7.1 Hz,  $J$  = 10.5 Hz,  $J$  = 15.2 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.33-3.28 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.6 (NCOCH), 166.7 (NHCOC), 147.1 (NCOCHCH), 129.0 (NCOCHCH), 91.5 (NHCOC), 70.7 (NCHOH), 49.9 (OCH<sub>3</sub>), 43.5 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3324 cm<sup>-1</sup> (w), 3275 (w), 3088 (w), 2951 (w), 1686 (vs), 1467 (w), 1363 (m), 1286 (w), 1193 (w), 1111 (m), 1070 (m), 1026 (m), 1000 (m), 823 (m), 762 (w), 727 (w), 710 (w), 666 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 254 nm (3.12), 203 (3.90).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 253 (26)  $[M+MeOH+Na]^+$ , 221 (42)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_{10}N_2O_4Na)^+$  221.05328, gef. 221.05335.

### Verbindung 151:

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.17.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 8.05 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, CONH), 7.27 (s, 1H, NHCOCOH), 7.25 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, NCOCHCH), 6.21 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, NCOCHCH), 5.09 (dd,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.55 (ddd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.43 (ddd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 13.0 Hz, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 170.4 (NCOCH), 168.0 (NHCOC), 150.0 (NCOCHCH), 125.8 (NCOCHCH), 87.3 (NCOH), 78.1 (NCHOCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 42.2 (NHCH<sub>2</sub>).

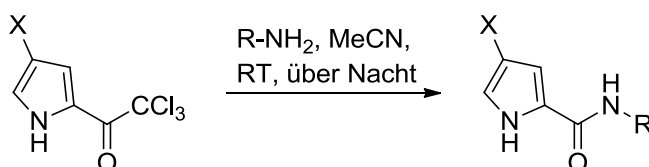
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3243  $cm^{-1}$  (w), 2944 (w), 2838 (w), 2258 (w), 1680 (vs), 1533 (w), 1447 (w), 1358 (w), 1295 (w), 1193 (w), 1106 (m), 1079 (m), 1049 (s), 1024 (vs), 997 (vs), 910 (w), 821 (m), 762 (w), 705 (w), 676 (w), 598 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 250 nm (2.87), 203 (3.72).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 253 (100)  $[M+MeOH+Na]^+$ , 221 (23)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_9H_{14}N_2O_5Na)^+$  253.07949, gef. 253.07954.

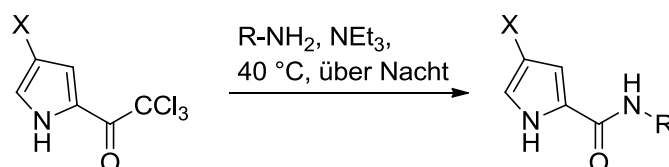
### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 2: Synthese der Pyrrolcarboxamide



Das jeweilige Trichlormethylketon (1.0 Äq.) wurde in  $MeCN$  gelöst. Dann wurde das entsprechende Amin (1.1 - 1.5 Äq.) unter Argonatmosphäre hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei  $RT$  gerührt. Nach Abschluss der Reaktion,

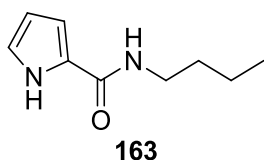
DC-Kontrolle, wurde die Mischung unter vermindertem Druck eingengt. EtOAc und H<sub>2</sub>O wurden zu gleichen Teilen hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 3: Synthese der Pyrrolcarboxamide



Eine Lösung des Trichlormethylketons (1.0 Äq.) in NEt<sub>3</sub> wurde auf 40 °C erwärmt. Dann wurde unter Argonatmosphäre das jeweilige Amin (1.5 Äq.) hinzugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel.

#### *N*-Butyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**163**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **122** (0.200 g, 0.94 mmol) und *n*-Butylamin (0.090 g, 1.22 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (4:1)]

Carboxamid **163** als farbloser Feststoff (0.157 g, 0.94 mmol, 100%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.19.

**Schmp.:** 92 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.92 (s, 1H, COC*NH*), 6.91 (ddd,  $J$  = 1.3 Hz,  $J$  = 2.7 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, *NHCHCH*), 6.54 (ddd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, *NHCCH*), 6.22 (ddd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, *NHCHCH*), 5.96 (s, 1H, *NHCO*), 3.42 (td,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, *NHCH*<sub>2</sub>), 1.61-1.54 (m, 2H, *NHCH*<sub>2</sub>*CH*<sub>2</sub>), 1.44-1.35 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, *CH*<sub>2</sub>*CH*<sub>3</sub>).



**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.2 (NHCCO), 126.1 (NHCCO), 121.4 (NHCH), 109.6 (NHCHCH), 108.4 (NHCCH), 39.1 (NHCH<sub>2</sub>), 31.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

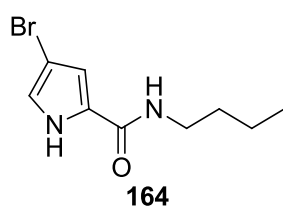
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3338  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3243 (s), 2970 (m), 2932 (m), 2874 (w), 2856 (w), 1607 (vs), 1561 (s), 1528 (s), 1460 (m), 1427 (m), 1406 (m), 1376 (w), 1352 (w), 1320 (m), 1225 (w), 1201 (m), 1155 (w), 1129 (m), 1092 (w), 1039 (m), 928 (w), 884 (w), 828 (s), 783 (s), 728 (vs), 667 (m), 609 (s), 529 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 263 nm (4.21), 210 (3.76).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 355 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 333 (7)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 189 (98)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 167 (57)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber. ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ )<sup>+</sup> 189.09983, gef. 189.09995.

#### 4-Brom-*N*-butyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**164**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **123** (0.300 g, 1.03 mmol) und *n*-Butylamin (0.098 g, 1.34 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)]

Carboxamid **164** als farbloser Feststoff (0.251 g, 1.02 mmol, 99%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.23.

**Schmp.**: 116 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.25 (s, 1H, COCNH), 6.90 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.52 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCCH), 5.86 (m, 1H, NHCO), 3.41 (td,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.61-1.53 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.44-1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.3 (NHCCO), 126.3 (NHCCO), 121.4 (NHCH), 110.5 (NHCCH), 96.8 (NHCHCBr), 39.3 (NHCH<sub>2</sub>), 31.8 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

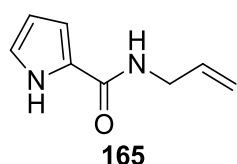
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3257 cm<sup>-1</sup> (m), 3128 (w), 3084 (w), 2959 (w), 2931 (w), 2860 (w), 1605 (vs), 1563 (s), 1525 (s), 1453 (w), 1428 (m), 1384 (m), 1349 (w), 1325 (m), 1230 (w), 1217 (w), 1154 (w), 1123 (m), 1003 (w), 969 (w), 922 (m), 821 (m), 765 (s), 714 (m), 658 (m), 606 (vs), 535 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 nm (4.12), 233 (3.82), 221 (3.82), 201 (3.96).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 511/513/515 (51/100/50) [2M+Na]<sup>+</sup>, 267/269 (84/82) [M+Na]<sup>+</sup>, 245/247 (53/54) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>ONa)<sup>+</sup> 267.01035, gef. 267.01059.

### ***N*-Allyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**165**):**



Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 3 wurde unter Verwendung von **122** (1.000 g, 4.71 mmol) und Allylamin (0.403 g, 7.06 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Carboxamid **165** als farbloser Feststoff

(0.703 g, 4.68 mmol, 99%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.16.

**Schmp.**: 85 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 6.90 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, NHCHCH), 6.79 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, NHCCH), 6.15 (dd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, NHCHCH), 5.91 (tdd,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 10.3 Hz,  $J$  = 17.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 5.20 (qd,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 17.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.10 (qd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3.93 (td,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 163.7 (NHCCO), 136.0 (NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 126.8 (NHCCH), 122.9 (NHCHCH), 115.9 (NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 111.7 (NHCCH), 110.2 (NHCHCH), 42.5 (NHCH<sub>2</sub>).

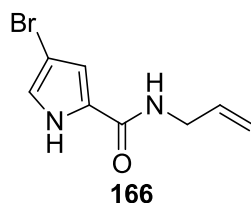
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3292 cm<sup>-1</sup> (w), 3160 (m), 3125 (m), 3036 (w), 2985 (w), 2904 (w), 1647 (w), 1588 (s), 1576 (s), 1534 (s), 1465 (m), 1441 (s), 1404 (m), 1358 (m), 1307 (m), 1280 (w), 1235 (w), 1201 (m), 1100 (w), 1045 (m), 984 (w), 928 (m), 848 (m), 780 (s), 746 (vs), 660 (m), 633 (m), 602 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 264 nm (4.22), 201 (3.90).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 323 (52)  $[2M+Na]^+$ , 173 (100)  $[M+Na]^+$ , 151 (22)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_{10}N_2ONa)^+$  173.06853, gef. 173.06860.

***N*-Allyl-4-brom-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**166**):**



Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 3 wurde unter Verwendung von **123** (1.000 g, 3.43 mmol) und Allylamin (0.294 g, 5.15 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Carboxamid **166** als farbloser Feststoff (0.785 g, 3.43 mmol, 100%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.32.

**Schmp.**: 133 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.90 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $NHCHCBr$ ), 6.79 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 5.90 (tdd,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 17.1 Hz, 1H,  $NHCH_2CH$ ), 5.20 (qd,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 17.1 Hz, 1H,  $NHCH_2CHCH_2$ ), 5.11 (qd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 10.3 Hz, 1H,  $NHCH_2CHCH_2$ ), 3.92 (td,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 2H,  $NHCH_2$ ).

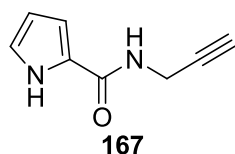
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 162.4 ( $NHCCO$ ), 135.8 ( $NHCH_2CHCH_2$ ), 127.5 ( $NHCCH$ ), 122.8 ( $NHCHCBr$ ), 116.1 ( $NHCH_2CHCH_2$ ), 113.2 ( $NHCCH$ ), 97.5 ( $NHCHCBr$ ), 42.6 ( $NHCH_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3408  $cm^{-1}$  (w), 3213 (m), 3117 (w), 3005 (w), 2980 (w), 2932 (w), 1623 (s), 1557 (s), 1513 (s), 1428 (m), 1380 (m), 1318 (m), 1265 (w), 1243 (w), 1215 (m), 1132 (m), 995 (m), 930 (m), 917 (s), 812 (m), 771 (vs), 663 (m), 623 (w), 600 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 267 nm (4.12), 234 (3.83), 221 (3.83), 201 (4.03).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 479/481/483 (18/36/16)  $[2M+Na]^+$ , 251/253 (98/100)  $[M+Na]^+$ , 229/231 (31/30)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_9BrN_2ONa)^+$  250.97905, gef. 250.97937.

***N*-(Prop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (167):**

Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 3 wurde unter Verwendung von **122** (3.000 g, 14.12 mmol) und Propargylamin (1.167 g, 21.18 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Carboxamid **167** als hellgelber Feststoff (1.821 g, 12.29 mmol, 87%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.23$ .

**Schmp.:** 113 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.91$  (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.78 (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 6.16 (dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 4.09 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.56 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ).

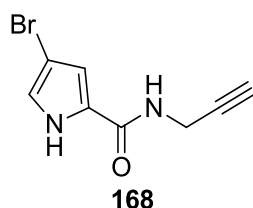
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 163.3$  ( $\text{NHCCO}$ ), 126.5 ( $\text{NHCCH}$ ), 123.2 ( $\text{NHCHCH}$ ), 112.1 ( $\text{NHCCH}$ ), 110.3 ( $\text{NHCHCH}$ ), 81.1 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 71.8 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 29.2 ( $\text{NHCH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3355$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3278 (s), 3259 (s), 1614 (s), 1556 (vs), 1515 (vs), 1403 (m), 1322 (s), 1260 (m), 1199 (s), 1126 (s), 1091 (m), 1036 (m), 1003 (m), 938 (w), 908 (w), 885 (w), 834 (w), 778 (s), 753 (vs), 672 (s), 653 (m), 627 (s), 605 (vs), 575 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 264 nm (4.23), 201 (3.84).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 319 (39) [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 171 (100) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS** (ESI): ber. ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{ONa}$ ) $^+$  171.05288, gef. 171.05298.

**4-Brom-*N*-(prop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (168):**

Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 3 wurde unter Verwendung von **123** (3.000 g, 10.30 mmol) und Propargylamin (0.851 g, 15.44 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Carboxamid **168** als farbloser Feststoff (2.179 g, 9.60 mmol, 96%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.20$ .

**Schmp.:** 190 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.92$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCBr}$ ), 6.78 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 4.08 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.57 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 162.1$  ( $\text{NHCCO}$ ), 127.2 ( $\text{NHCCH}$ ), 123.1 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 113.6 ( $\text{NHCCH}$ ), 97.5 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 80.9 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 72.0 ( $\text{CH}_2\text{CCH}$ ), 29.3 ( $\text{NHCH}_2$ ).

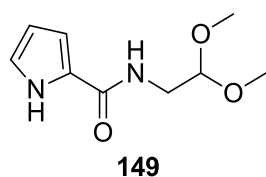
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3424$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 3280 (m), 3218 (s), 3137 (w), 3117 (w), 1634 (vs), 1556 (s), 1514 (vs), 1434 (w), 1417 (m), 1382 (m), 1318 (m), 1262 (w), 1245 (w), 1219 (m), 1133 (s), 1055 (w), 1007 (w), 913 (m), 818 (m), 791 (w), 767 (vs), 675 (s), 636 (s), 600 (vs), 583 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 268 nm (4.10), 232 (3.81), 201 (4.02).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 475/477/479 (7/13/6)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 249/251 (98/100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 227/229 (33/31)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{ONa})^+$  248.96340, gef. 248.96370.

### ***N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**149**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **122** (0.532 g, 2.50 mmol) und 2,2-Dimethoxyethylamin (0.394 g, 3.75 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)  $\rightarrow$  (1:1)] Carboxamid **149** als farbloser Feststoff (0.451 g, 2.28 mmol, 91%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.26$ .

**Schmp.:** 94 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.15$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 6.92 (dt,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.63 (ddd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H,

NHCCH), 6.33 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CONH), 6.22 (td,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H, NHCHCH), 4.48 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 3.58 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.43 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

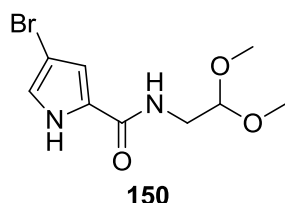
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 161.4$  (NHCCO), 125.7 (NHCCO), 121.7 (NHCHCH), 109.7 (NHCHCH), 109.4 (NHCCH), 103.0 (NHCH<sub>2</sub>CH), 54.6 ((OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.9 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3352$  cm<sup>-1</sup> (m), 3241 (s), 3080 (w), 2939 (w), 2886 (w), 2838 (w), 1629 (s), 1562 (s), 1523 (vs), 1423 (w), 1407 (m), 1376 (w), 1332 (m), 1316 (m), 1213 (m), 1190 (m), 1120 (s), 1097 (m), 1069 (s), 1028 (vs), 973 (s), 837 (m), 783 (s), 752 (s), 738 (s), 655 (m), 612 (s), 560 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 nm (4.21), 210 (3.77).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 198 (32) [M<sup>+</sup>], 183 (20), 167 (85), 166 (100), 135 (65), 106 (47).

#### 4-Brom-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**150**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **123** (1.020 g, 3.50 mmol) und 2,2-Dimethoxyethylamin (0.478 g, 4.55 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)]

Carboxamid **150** als farbloser Feststoff (0.904 g, 3.26 mmol, 93%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.28$ .

**Schmp.**: 126 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.09$  (s, 1H, COCNH), 6.91 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H, NHCHCBr), 6.61 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, NHCCH), 6.18 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H, CONH), 4.46 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 3.56 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.43 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

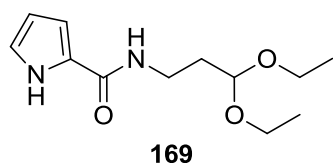
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 160.3$  (NHCCO), 125.9 (NHCCO), 121.6 (NHCHCBr), 111.3 (NHCCH), 102.7 (NHCH<sub>2</sub>CH), 97.1 (NHCHCBr), 54.6 ((OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 41.0 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3399 cm<sup>-1</sup> (w), 3357 (w), 3224 (s), 3143 (w), 2994 (w), 2944 (w), 2839 (w), 1629 (vs), 1562 (s), 1520 (vs), 1432 (m), 1391 (m), 1359 (w), 1331 (m), 1302 (m), 1267 (w), 1207 (m), 1189 (m), 1122 (s), 1096 (s), 1060 (s), 1030 (s), 979 (m), 952 (w), 920 (m), 882 (w), 814 (m), 777 (vs), 628 (w), 605 (vs), 559 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\varepsilon$ ) = 267 nm (4.09), 234 (3.78), 201 (3.89).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 276 (3) [M<sup>+</sup>], 246 (6), 172 (16), 146 (6), 75 (100), 73 (36).

***N*-(3,3-Diethoxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**169**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **122** (0.505 g, 2.38 mmol) und 3,3-Diethoxypropan-1-amin (0.420 g, 2.85 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,

PE/EtOAc (5:1) → (1:1)] Acetal **169** als gelbliches Öl (0.565 g, 2.35 mmol, 99%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.40.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.99 (s, 1H, COCNH), 6.90 (dt,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCHCH), 6.74 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, CONH), 6.50 (ddd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, NHCHCH), 6.21 (td,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, NHCCCH), 4.63 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.71 (qd,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.57-3.49 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>) 3.57-3.49 (m, 2H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.92 (ddd,  $J$  = 5.1 Hz,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.0 (NHCCO), 126.3 (NHCCCH), 121.2 (NHCHCH), 109.5 (NHCCCH), 108.4 (NHCHCH), 102.8 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 62.0 ((OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.3 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 15.4 ((OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

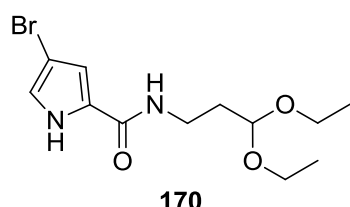
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3250 cm<sup>-1</sup> (m), 2975 (m), 2932 (w), 2880 (w), 1721 (w), 1625 (s), 1562 (s), 1519 (s), 1413 (w), 1408 (m), 1322 (m), 1200 (w), 1121 (s), 1092 (m), 1044 (vs), 977 (m), 885 (w), 837 (w), 736 (vs), 607 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\varepsilon$ ) = 264 nm (4.37), 209 (3.84).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 263 (100)  $[M+Na]^+$ , 195 (5)  $[M-OCH_2CH_3]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{12}H_{20}N_2O_3Na)^+$  263.13661, gef. 263.13661.

#### 4-Brom-*N*-(3,3-diethoxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**170**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 2 wurde unter Verwendung von **123** (3.500 g, 12.01 mmol) und 3,3-Diethoxypropan-1-amin (1.944 g, 13.21 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1) → (1:1)] Acetal **170** als farbloser Feststoff (3.072 g, 9.62 mmol, 80%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.38.

**Schmp.**: 83 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.33 (s, 1H, COCNH), 6.89 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.77 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 1H, CONH), 6.48 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCCH), 4.64 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 3.71 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.57-3.49 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>) 3.57-3.49 (m, 2H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.92 (ddd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 6H, (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 160.1 (NHCCO), 126.5 (NHCCH), 121.3 (NHCHCBr), 110.6 (NHCCH), 102.8 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH), 96.8 (NHCHCBr), 62.2 ((OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.4 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 32.7 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 15.4 ((OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

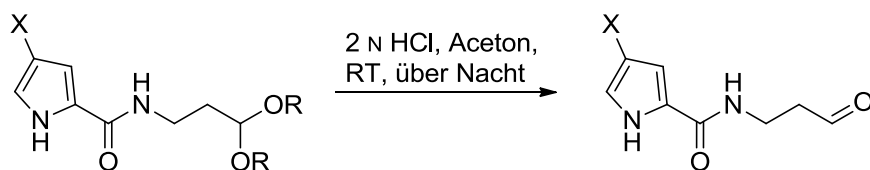
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3315  $cm^{-1}$  (m), 3201 (w), 3110 (w), 3086 (w), 2974 (w), 2928 (w), 2893 (w), 1623 (s), 1570 (vs), 1530 (s), 1445 (m), 1386 (m), 1332 (s), 1319 (s), 1263 (w), 1231 (m), 1217 (m), 1123 (s), 1094 (vs), 950 (m), 917 (s), 813 (m), 772 (s), 736 (w), 669 (m), 603 (s), 544 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 nm (4.12), 234 (3.82), 221 (3.82), 201 (3.98).

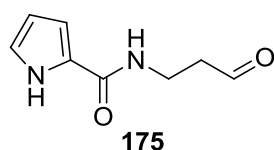
**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 661 (73)  $[2M+Na]^+$ , 341 (100)  $[M+Na]^+$ , 273 (5)  $[M-OCH_2CH_3]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{12}H_{19}BrN_2O_3Na)^+$  341.04712, gef. 341.04746.



**Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 4: Saure Acetalspaltung**

Eine Lösung des Acetals (1.0 Äq.) in Aceton (10-50 mL) wurde mit 2 N HCl (1-3 mL) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion, DC-Kontrolle, wurde die Reaktionsmischung im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 x) und  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Abschließend erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung.

**N-(3-Oxopropyl)-1H-pyrrol-2-carboxamid (175):**

Anhand der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 4 wurde Acetal **169** (0.124 g, 0.52 mmol) sauer hydrolysiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)] wurde Aldehyd **175** als farbloser Feststoff (0.037 g, 0.22 mmol, 43%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:2)]:  $R_f = 0.24$ .

**Schmp.:** 83 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 11.44$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 9.68 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 8.09 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H,  $\text{CONH}$ ), 6.83 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.71 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 6.06 (ddd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 3.49 (dt,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.64 (dt,  $J = 1.8$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHO}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 202.5$  ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 160.8 ( $\text{NHCCHO}$ ), 126.1 ( $\text{NHCCH}$ ), 121.3 ( $\text{NHCHCH}$ ), 109.8 ( $\text{NHCCH}$ ), 108.5 ( $\text{NHCHCH}$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 32.7 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3326$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3118 (w), 3098 (w), 2949 (w), 2896 (w), 2835 (w), 2734 (w), 1711 (s), 1613 (s), 1556 (s), 1524 (s), 1477 (w), 1448 (w), 1414 (m),

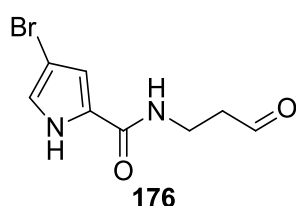
1386 (w), 1372 (w), 1335 (m), 1274 (w), 1207 (w), 1131 (m), 1098 (w), 1047 (m), 918 (w), 885 (w), 819 (w), 747 (vs), 702 (m), 671 (m), 630 (w), 611 (m), 581 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 263 nm (4.20), 216 (3.71), 210 (3.73).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 355 (47)  $[2M+Na]^+$ , 189 (100)  $[M+Na]^+$ , 167 (13)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_{10}N_2O_2Na)^+$  189.06345, gef. 189.06356.

#### 4-Brom-*N*-(3-oxopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**176**):



Anhand der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 4 wurde Acetal **170** (2.785 g, 8.73 mmol) sauer hydrolysiert. Nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)] wurde Aldehyd **176** als farbloser Feststoff (1.453 g, 5.93 mmol, 68%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.09.

**Schmp.:** 103 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 11.83 (s, 1H, COCNH), 9.68 (t,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $CH_2CHO$ ), 8.19 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, CONH), 6.97 (s, 1H, NHCHCBr), 6.81 (s, 1H, NHCCH), 3.49 (dd,  $J$  = 6.5 Hz,  $J$  = 12.3 Hz, 2H, NHCH $_2$ ), 2.65 (dt,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 2H,  $CH_2CHO$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 202.3 ( $CH_2CHO$ ), 159.7 (NHCCO), 126.7 (NHCCH), 121.2 (NHCHCBr), 111.4 (NHCCH), 94.9 (NHCHCBr), 43.4 ( $CH_2CHO$ ), 32.8 (NHCH $_2$ CH $_2$ ).

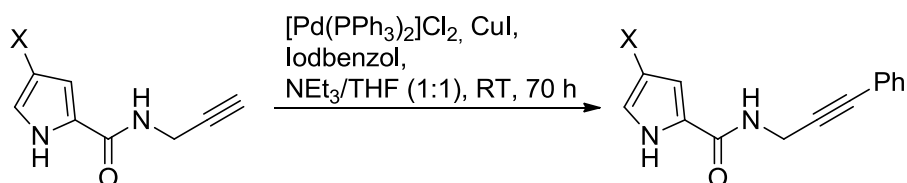
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3362  $cm^{-1}$  (w), 3247 (m), 2946 (w), 2905 (w), 2818 (w), 2717 (w), 1735 (w), 1710 (m), 1612 (vs), 1561 (s), 1619 (s), 1450 (w), 1425 (m), 1405 (w), 1383 (m), 1356 (m), 1323 (s), 1240 (w), 1218 (m), 1126 (m), 1096 (m), 1051 (w), 969 (w), 922 (s), 864 (w), 808 (m), 765 (vs), 718 (m), 597 (vs), 556 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 267 nm (4.11), 233 (3.82), 221 (3.82), 201 (3.99).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 513 (42)  $[2M+Na]^+$ , 269/267 (100/98)  $[M+Na]^+$ , 245 (10)  $[M+H]^+$ .

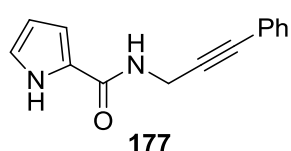
**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_9BrN_2O_2Na)^+$  266.97396, gef. 266.97425.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 5: Sonogashira-Kupplung zu Phenylpropargylamiden



Alkin (1.0 Äq.),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (3 mol%) und CuI (3 mol%) wurden in einer 1:1 Mischung aus  $NEt_3/THF$  (10 mL) gelöst und im Argon-Gegenstrom entgast. Dazu wurde eine Lösung aus Iodbenzol (1.1 Äq.) in trockenem THF (5 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung bei RT für 70 h gerührt. Dann wurde das Gemisch filtriert und mit EtOAc (10 mL) nachgewaschen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel.

### ***N*-(3-Phenylprop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**177**):**



Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 5 wurde unter Verwendung von Alkin **167** (0.200 g, 1.35 mmol),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (0.028 g, 0.04 mmol), CuI (0.008 g, 0.04 mmol) und Iodbenzol (0.303 g, 1.48 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Phenylpropargylamid **177** als orangefarbener Feststoff (0.174 g, 0.88 mmol, 57%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.26$ .

**Schmp.:** 116 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 11.51$  (s, 1H, COCNH), 8.51 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.44-7.40 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 7.38-7.35 (m, 3H, *m,p*-Phenyl-CH), 6.88 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, NHCHCH), 6.83 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H, NHCCCH), 6.10 (ddd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H, NHCHCH), 4.28 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 160.3 (NHCCO), 131.3 (2C, *o*-Phenyl-CH), 128.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 128.4 (*p*-Phenyl-CH), 125.7 (NHCCCH), 122.3 (Phenyl- $\text{C}_{\text{quart.}}$ ), 121.7 (NHCHCH), 110.4 (NHCCH), 108.6 (NHCHCH), 87.6 (NHCH<sub>2</sub>CC), 81.3 (NHCH<sub>2</sub>CC), 28.4 (NHCH<sub>2</sub>).

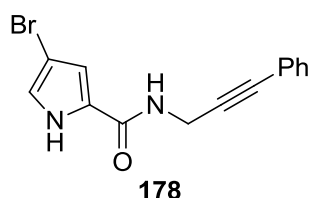
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3346  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2954 (w), 2915 (w), 1623 (vs), 1554 (s), 1522 (s), 1488 (m), 1428 (w), 1409 (m), 1350 (w), 1313 (m), 1244 (w), 1201 (m), 1125 (m), 1047 (m), 1004 (w), 961 (w), 929 (w), 914 (w), 885 (w), 827 (w), 741 (vs), 688 (s), 629 (w), 583 (s), 542 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 263 nm (4.33), 251 (4.33), 241 (4.35), 203 (4.46).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 471 (100)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 449 (9)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 247 (74)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 225 (27)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{ONa})^+$  247.08418, gef. 247.08445.

#### 4-Brom-*N*-(3-phenylprop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**178**):



Ausgehend von der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 5 wurde unter Verwendung von Alkin **168** (0.200 g, 0.88 mmol),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (0.019 g, 0.03 mmol),  $\text{CuI}$  (0.005 g, 0.03 mmol) und Iodbenzol (0.198 g, 0.97 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)] Phenylpropargylamid **178** als hellbrauner Feststoff (0.128 g, 0.42 mmol, 48%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f$  = 0.45.

**Schmp.**: 157 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 11.91 (s, 1H, COCNH), 8.64 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.45-7.40 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 7.39-7.36 (m, 3H, *m,p*-Phenyl-CH), 7.01 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.91 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, NHCCH), 4.29 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 159.2 (NHCCO), 131.3 (2C, *o*-Phenyl-CH), 128.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 128.5 (*p*-Phenyl-CH), 126.3 (NHCCH), 122.2 (Phenyl- $\text{C}_{\text{quart.}}$ ),

121.6 (NHCHCBr), 111.9 (NHCCH), 95.0 (NHCHCBr), 87.2 (NHCH<sub>2</sub>CC), 81.5 (NHCH<sub>2</sub>CC), 28.5 (NHCH<sub>2</sub>).

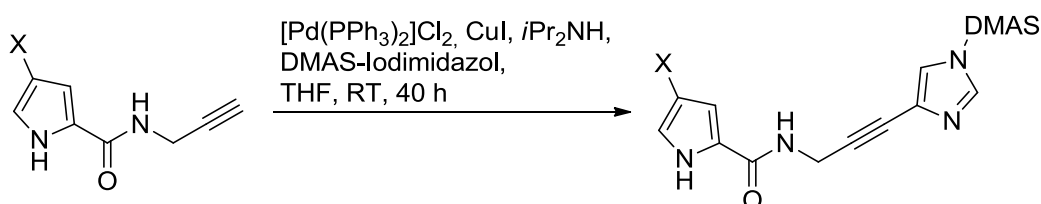
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3282 cm<sup>-1</sup> (w), 3195 (m), 3133 (m), 3053 (w), 3036 (w), 2988 (w), 2914 (w), 2237 (w), 2205 (w), 1599 (s), 1578 (s), 1535 (s), 1489 (w), 1448 (m), 1418 (m), 1379 (m), 1327 (m), 1261 (w), 1220 (m), 1143 (w), 1038 (w), 1002 (w), 964 (w), 921 (s), 833 (m), 759 (s), 749 (vs), 714 (m), 686 (vs), 586 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 267 nm (4.18), 241 (4.33), 203 (4.46).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 627/629/631 (48/99/47) [2M+Na]<sup>+</sup>, 325/327 (100/97) [M+Na]<sup>+</sup>.

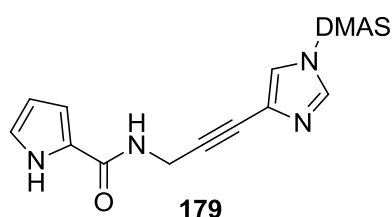
**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>ONa)<sup>+</sup> 324.99470, gef. 324.99496.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 6: Sonogashira-Kupplung zu DMAS-geschützten Imidazolpropargylamiden



Geschütztes Iodimidazol (1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (5 mol%) und CuI (10 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in trockenem und entgastem THF (20 mL) gelöst. Dazu wurde frisch destilliertes *i*Pr<sub>2</sub>NH (2.0 Äq.) hinzuge tropft. Anschließend wurde eine Lösung aus dem Alkin (1.1 Äq.) in trockenem THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT für 30 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und mit EtOAc (10 mL) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und es folgte abschließend eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel.

***N*-(3-(1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-yn-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**179**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde unter Verwendung von DMAS-geschütztem Iodimidazol (0.350 g, 1.16 mmol),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (0.041 g, 0.06 mmol),  $\text{CuI}$  (0.022 g, 0.12 mmol) und Alkin **167** (0.189 g, 1.28 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)] Imidazolpropargylamid **179** als farbloser Feststoff (0.217 g, 0.68 mmol, 53%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)]:  $R_f = 0.12$ .

**Schmp.:** 176 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 11.50$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 8.52 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.18 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 7.93 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H,  $\text{NCCHN}$ ), 6.87 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.81 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 6.09 (ddd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 4.26 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.81 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 160.3$  ( $\text{NHCCO}$ ), 137.3 ( $\text{NCHN}$ ), 125.7 ( $\text{NHCCH}$ ), 124.5 ( $\text{NCCHN}$ ), 121.7 ( $\text{NCCHN}$ ), 121.7 ( $\text{NHCHCH}$ ), 110.3 ( $\text{NHCCH}$ ), 108.6 ( $\text{NHCHCH}$ ), 88.5 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 74.3 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 37.8 (2C,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.3 ( $\text{NHCH}_2$ ).

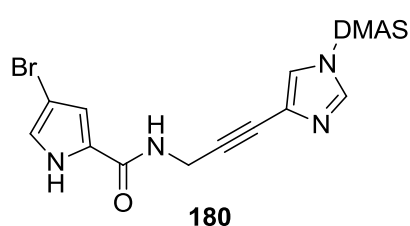
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3251$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3142 (w), 3119 (w), 3080 (w), 3045 (w), 2968 (w), 2832 (w), 1622 (m), 1564 (m), 1532 (m), 1474 (w), 1422 (w), 1391 (s), 1356 (w), 1327 (w), 1301 (m), 1262 (m), 1206 (w), 1179 (s), 1125 (m), 1088 (m), 1064 (m), 1038 (w), 1003 (w), 964 (m), 934 (w), 887 (w), 837 (m), 772 (m), 726 (vs), 606 (vs), 575 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 264 nm (4.24), 227 (4.22), 201 (4.17).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 665 (100)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 643 (7)  $[\text{2M}+\text{H}]^+$ , 344 (76)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 322 (8)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{SNa})^+$  344.07878, gef. 344.07879.

**4-Brom-*N*-(3-(1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**180**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde unter Verwendung von DMAS-geschütztem Iodimidazol (0.300 g, 1.00 mmol),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (0.035 g, 0.05 mmol), CuI (0.019 g, 0.10 mmol) und Alkin **168** (0.250 g, 1.10 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)] Imidazolpropargylamid **180** als farbloser Feststoff (0.178 g, 0.44 mmol, 44%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (1:1)]:  $R_f = 0.13$ .

**Schmp.:** 208 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 11.91$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 8.65 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 8.19 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H,  $\text{NCHN}$ ), 7.94 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H,  $\text{NCCHN}$ ), 7.02 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCBr}$ ), 6.89 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 4.27 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.82 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 159.3$  ( $\text{NHCCO}$ ), 137.3 ( $\text{NCHN}$ ), 126.3 ( $\text{NHCCH}$ ), 124.5 ( $\text{NCCHN}$ ), 121.8 ( $\text{NCCHN}$ ), 121.7 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 111.9 ( $\text{NHCCH}$ ), 95.0 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 88.1 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 74.6 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 37.8 (2C,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.4 ( $\text{NHCH}_2$ ).

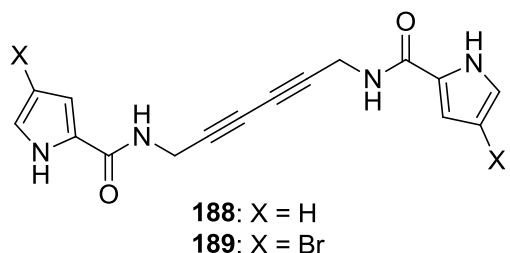
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3141$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3116 (m), 3072 (w), 2952 (w), 2914 (w), 1649 (m), 1572 (m), 1528 (w), 1477 (m), 1418 (w), 1389 (s), 1328 (m), 1264 (m), 1212 (w), 1168 (m), 1127 (w), 1088 (s), 1018 (w), 997 (m), 961 (m), 916 (m), 844 (w), 805 (w), 786 (m), 762 (w), 724 (s), 636 (m), 608 (s), 586 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 268 nm (4.17), 230 (4.28), 201 (4.28).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 821/823/825 (32/66/39)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 422/424 (98/100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 400/402 (16/17)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{SNa})^+$  421.98929, gef. 421.98980.

***N,N'*-(Hexa-2,4-diin-1,6-diyl)bis(1*H*-pyrrol-2-carboxamid) (188) und *N,N'*-(Hexa-2,4-diin-1,6-diyl)bis(4-brom-1*H*-pyrrol-2-carboxamid) (189):**



Bei Sonogashira-Reaktionen mit Alkin **167** konnte das Glaser-Nebenprodukt **188** (<15%) als gelber Feststoff nachgewiesen werden. Ebenso konnte bei Reaktionen mit Alkin **168** das Glaser-Nebenprodukt **189** (<15%) als

farbloser Feststoff nachgewiesen werden.

**Verbindung 188:**

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:2)]:  $R_f = 0.54$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11.51$  (s, 2H, COCNH), 8.47 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CONH), 6.87 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 2H, NHCHCH), 6.78 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.5$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 2H, NHCCCH), 6.06 (ddd,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 2.4$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 2H, NHCHCH), 4.12 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H, NHCH $_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 160.3$  (2C, CO), 125.5 (2C, NHCCH), 121.8 (2C, NHCHCH), 110.4 (2C, NHCCH), 108.7 (2C, NHCHCH), 76.6 (2C, CH $_2$ CC), 65.8 (2C, CH $_2$ CC), 28.4 (2C, NHCH $_2$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 611 (28) [2M+Na] $^+$ , 317 (100) [M+Na] $^+$ .

**HRMS** (ESI): ber. (C $_{16}$ H $_{14}$ N $_4$ O $_2$ Na) $^+$  317.10090, gef. 317.10100.

**Verbindung 189:**

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:2)]:  $R_f = 0.63$ .

**Schmp.:** 126 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 11.92$  (s, 2H, COCNH), 8.61 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H, CONH), 7.01 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 2.3$  Hz, 2H, NHCHCBr), 6.85 (dd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 2H, NHCCCH), 4.13 (d,  $J = 5.5$  Hz, 4H, NHCH $_2$ ).

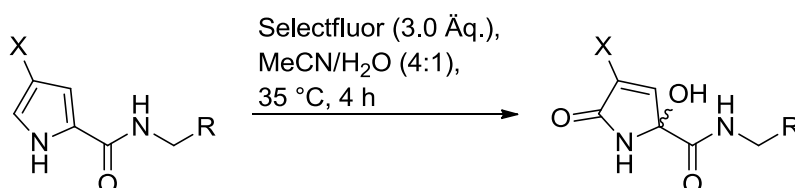
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 159.3$  (2C, CO), 126.1 (2C, NHCCH), 121.8 (2C, NHCHCBr), 111.9 (2C, NHCCH), 95.0 (2C, NHCHCBr), 76.3 (2C, CH $_2$ CC), 65.9 (2C, CH $_2$ CC), 28.5 (2C, NHCH $_2$ ).



**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 473/475/477 (53/100/50)  $[M+Na]^+$ .

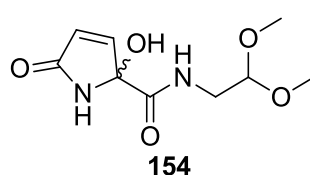
**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{16}H_{12}Br_2N_4O_2Na)^+$  474.91987, gef. 474.92052.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift Nr. 7: Synthese der 2-Hydroxypyrrolone mittels Selectfluor



Das Pyrrolcarboxamid (1.0 Äq.) wurde in einer 4:1 Mischung aus MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mL) gelöst. Selectfluor (3.0 Äq.) wurde hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei 35 °C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und es folgte eine säulenchromatographische Reinigung.

### *N*-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**154**):



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **149** (0.100 g, 0.50 mmol) und Selectfluor (0.536 g, 1.51 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] Hydroxypyrrolon **154** als farbloser Feststoff (0.045 g, 0.20 mmol, 39%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.25.

**Schmp.:** 106 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.57 (s, 1H, NHCOCH), 7.94 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.98 (s, 1H, COH), 6.90 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NHCCH), 6.02 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NHCOCH), 4.43 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 3.26 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (dt,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 172.4 (NHCOCH), 168.2 (NHCCO), 149.2 (NHCCH), 127.3 (NHCOCH), 101.6 (NHCH<sub>2</sub>CH), 88.2 (COH), 53.2 (2C, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 40.8 (NHCH<sub>2</sub>).

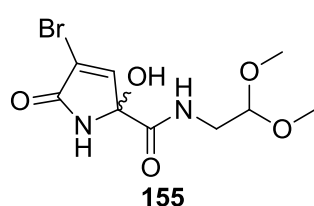
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3250  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3102 (w), 2944 (w), 2837 (w), 1681 (vs), 1599 (w), 1527 (m), 1429 (w), 1347 (w), 1285 (w), 1195 (w), 1128 (s), 1088 (s), 1051 (s), 1025 (vs), 999 (s), 821 (m), 762 (w), 678 (w), 641 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\varepsilon$ ) = 203 nm (3.83).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 484 (24)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 253 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na})^+$  253.07949; gef. 253.07963.

#### 4-Brom-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**155**):



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **150** (0.050 g, 0.18 mmol) und Selectfluor (0.191 g, 0.54 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)] Hydroxypyrrolon **155** als farbloser Feststoff (0.026 g, 0.08 mmol, 47%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.51.

**Schmp.**: 114 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.13 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $\text{NHCOCBr}$ ), 8.07 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.35 (s, 1H, COH), 7.26 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $\text{NHCCH}$ ), 4.43 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}$ ), 3.26 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 3.20 (dt,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 167.2 (NHCCO), 166.8 (NHCOCBr), 146.4 (NHCCH), 120.1 (NHCOCBr), 101.5 (NHCH<sub>2</sub>CH), 87.3 (COH), 53.2 (2C,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 40.9 (NHCH<sub>2</sub>).

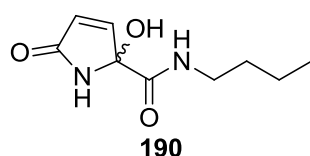
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3330  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3212 (w), 3093 (m), 2996 (w), 2941 (w), 2899 (w), 2834 (w), 1718 (vs), 1657 (s), 1610 (w), 1540 (m), 1450 (m), 1435 (m), 1401 (w), 1358 (w), 1338 (w), 1252 (w), 1222 (w), 1195 (m), 1126 (vs), 1087 (m), 1059 (vs), 1023 (s), 926 (m), 865 (m), 795 (w), 769 (w), 749 (w), 717 (m), 572 (s), 548 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 205 nm (4.03).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 639/641/643 (49/100/50)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 331/333 (70/69)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Na})^+$  330.99001; gef. 330.99030.

***N*-Butyl-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**190**):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **163** (0.141 g, 0.85 mmol) und Selectfluor (0.901 g, 2.54 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)] Hydroxypyrrolon **190** als farbloser Feststoff (0.096 g, 0.48 mmol, 57%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.34.

**Schmp.:** 154 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.52 (s, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 8.01 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 6.90 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 6.84 (s, 1H,  $\text{COH}$ ), 6.00 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 3.10-3.05 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 1.45-1.37 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.30-1.21 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.86 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 172.5 ( $\text{NHCOCH}$ ), 167.8 ( $\text{NHCCO}$ ), 149.4 ( $\text{NHCCCH}$ ), 127.1 ( $\text{NHCOCH}$ ), 88.2 ( $\text{COH}$ ), 38.6 ( $\text{NHCH}_2$ ), 31.1 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 19.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

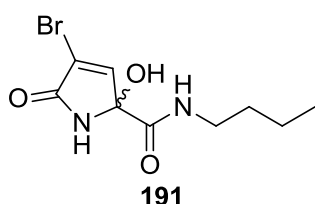
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3275  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3097 (m), 2959 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1673 (vs), 1647 (vs), 1596 (w), 1533 (m), 1460 (w), 1398 (m), 1367 (m), 1298 (w), 1238 (w), 1147 (s), 1068 (m), 1015 (w), 952 (w), 870 (w), 831 (s), 737 (m), 703 (m), 671 (s), 618 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 230 nm (3.31), 202 (4.01).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (100)  $[2M+Na]^+$ , 221 (97)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_9H_{14}N_2O_3Na)^+$  221.08966, gef. 221.08974.

**4-Brom-*N*-butyl-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (191):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **164** (0.222 g, 0.91 mmol) und Selectfluor (0.963 g, 2.71 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (20:1)] Hydroxypyrrolon **191** als farbloser Feststoff (0.212 g, 0.77 mmol, 84%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.43.

**Schmp.:** 159 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.06 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $NHCOCBr$ ), 8.12 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 7.26 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 7.21 (s, 1H,  $COH$ ), 3.10-3.05 (m, 2H,  $NHCH_2$ ), 1.45-1.38 (m, 2H,  $NHCH_2CH_2$ ), 1.30-1.23 (m, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 0.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H,  $CH_2CH_3$ ).

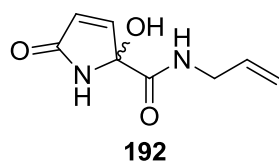
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 166.8 ( $NHCOCBr$ ), 166.8 ( $NHCCO$ ), 146.6 ( $NHCCH$ ), 119.9 ( $NHCOCBr$ ), 87.4 ( $COH$ ), 38.8 ( $NHCH_2$ ), 31.0 ( $NHCH_2CH_2$ ), 19.4 ( $CH_2CH_3$ ), 13.7 ( $CH_2CH_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3375  $cm^{-1}$  (w), 3308 (m), 3206 (w), 3099 (w), 2959 (w), 2933 (w), 2872 (w), 1717 (s), 1663 (vs), 1602 (w), 1545 (m), 1464 (w), 1435 (w), 1333 (m), 1267 (w), 1212 (m), 1148 (m), 1125 (s), 1083 (w), 1005 (m), 866 (m), 766 (w), 751 (w), 722 (m), 621 (m), 595 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 210 nm (4.01), 208 (4.01).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 575/577/579 (52/100/50)  $[2M+Na]^+$ , 299/301 (99/99)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_9H_{13}BrN_2O_3Na)^+$  299.00017, gef. 299.00048.

***N*-Allyl-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**192**):**

Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **165** (0.120 g, 0.80 mmol) und Selectfluor (0.849 g, 2.40 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] Hydroxypyrrolon **192** als farbloser Feststoff (0.108 g, 0.59 mmol, 74%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.17.

**Schmp.:** 128 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.58 (s, 1H, NHCOCH), 8.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.94 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 5.7 Hz, 1H, NHCCH), 6.90 (s, 1H, COH), 6.02 (dd, *J* = 1.4 Hz, *J* = 5.6 Hz, 1H, NHCOCH), 5.79 (tdd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 17.2 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 5.11 (qd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.2 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.04 (qd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 10.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3.71 (dddd, *J* = 1.7 Hz, *J* = 1.7 Hz, *J* = 5.2 Hz, *J* = 6.2 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

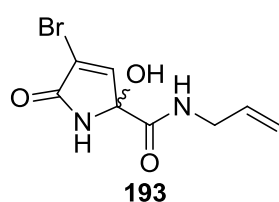
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 172.5 (NHCOCH), 167.9 (NHCCO), 149.3 (NHCCH), 134.9 (NHCH<sub>2</sub>CH), 127.2 (NHCOCH), 115.1 (NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 88.3 (COH), 41.3 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3348 cm<sup>-1</sup> (m), 3223 (w), 3079 (w), 2984 (w), 2930 (w), 2839 (w), 1703 (s), 1661 (vs), 1598 (w), 1524 (m), 1420 (m), 1362 (w), 1292 (w), 1266 (m), 1227 (w), 1136 (m), 1074 (m), 991 (m), 966 (w), 952 (w), 926 (m), 859 (w), 819 (s), 766 (w), 670 (s), 600 (s).

**UV/VIS** (MeOH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 204 nm (4.00).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 387 (100) [2M+Na]<sup>+</sup>, 365 (19) [2M+H]<sup>+</sup>, 205 (88) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 205.05836; gef. 205.05838.

**N-Allyl-4-brom-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carboxamid (193):**

Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **166** (0.150 g, 0.65 mmol) und Selectfluor (0.696 g, 1.96 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] Hydroxypyrrolon **193** als farbloser Feststoff (0.105 g, 0.40 mmol, 62%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.43$ .

**Schmp.:** 191 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.10 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, *NHCO*Br), 8.31 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, *NHCH*<sub>2</sub>), 7.29 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, *NHCCH*), 7.25 (s, 1H, *COH*), 5.79 (tdd,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, 1H, *NHCH*<sub>2</sub>*CH*), 5.12 (qd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, 1H, *NHCH*<sub>2</sub>*CHCH*<sub>2</sub>), 5.05 (qd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1H, *NHCH*<sub>2</sub>*CHCH*<sub>2</sub>), 3.71 (dddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 5.4$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, 2H, *NHCH*<sub>2</sub>*CHCH*<sub>2</sub>).

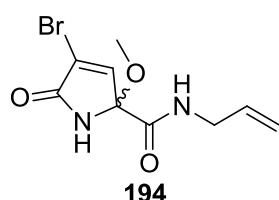
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 166.9 (*NHCCO*), 166.8 (*NHCO*Br), 146.5 (*NHCCH*), 134.7 (*NHCH*<sub>2</sub>*CH*), 120.0 (*NHCO*Br), 115.2 (*NHCH*<sub>2</sub>*CHCH*<sub>2</sub>), 87.4 (*COH*), 41.4 (*NHCH*<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3380$  cm<sup>-1</sup> (m), 3296 (m), 3216 (w), 3101 (w), 1719 (vs), 1668 (vs), 1599 (w), 1545 (m), 1466 (w), 1427 (w), 1346 (m), 1326 (m), 1268 (m), 1213 (s), 1152 (m), 1130 (s), 1013 (s), 991 (m), 933 (m), 883 (w), 861 (m), 794 (w), 767 (w), 751 (m), 721 (s), 650 (m), 614 (s), 589 (m), 564 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 209 nm (4.03).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 543/545/547 (51/100/52) [2M+Na]<sup>+</sup>, 283/285 (71/70) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 282.96887, gef. 282.96907.

***N*-Allyl-4-brom-2-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**194**):**

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde **166** (0.081 g, 0.35 mmol) und Selectfluor (0.376 g, 1.06 mmol) eingesetzt. Als Lösungsmittelgemisch wurde MeCN/MeOH (4:1) eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (30:1)] wurde Methoxypyrrolon **194** als farbloses Öl (0.083 g, 0.30 mmol, 86%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.57$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.14 (s, 1H, *NH*COCBr), 8.42 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>), 7.38 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, *NH*CCH), 5.79 (tdd,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>CH), 5.11 (qd,  $J = 1.7$  Hz,  $J = 17.3$  Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 5.06 (qd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 10.3$  Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 3.73-3.70 (m, 2H, *NH*CH<sub>2</sub>), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

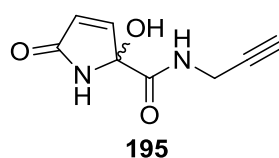
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 167.0 (*NH*COCBr), 165.3 (*NH*CCO), 144.4 (*NH*CCH), 134.6 (*NH*CH<sub>2</sub>CH), 121.4 (*NH*COCBr), 115.3 (*NH*CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 92.0 (COCH<sub>3</sub>), 51.0 (OCH<sub>3</sub>), 41.5 (*NH*CH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3284 cm<sup>-1</sup> (w), 3086 (w), 2940 (w), 2836 (w), 1723 (vs), 1671 (vs), 1605 (m), 1520 (s), 1420 (w), 1328 (w), 1276 (w), 1221 (m), 1101 (s), 991 (s), 922 (w), 875 (w), 850 (w), 765 (m), 716 (m), 608 (m), 551 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 206 nm (4.01).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 571/573/575 (50/100/49) [2M+Na]<sup>+</sup>, 297/299 (57/57) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 296.98452, gef. 296.98486.

**2-Hydroxy-5-oxo-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**195**):**

A) Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **167** (0.130 g, 0.88 mmol) und

Selectfluor (0.933 g, 2.63 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (15:1)] Hydroxypyrrolon **195** als farbloser Feststoff (0.112 g, 0.62 mmol, 71%) erhalten.

B) Pyrrolcarboxamid **169** (0.061 g, 0.37 mmol) und Bengalrosa (0.003 g, 0.004 mmol) wurden in einer 3:1 Mischung aus  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) gelöst. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Rühren und  $\text{O}_2$ -Durchfluss in einem Rayonet Photoreaktor mit UV-Licht ( $\sim 370$  nm) für 3 h bestrahlt. Dann wurde etwas Aktivkohle hinzugegeben und für 5 min bei RT weitergerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (15:1)] ergab Hydroxypyrrolon **195** als leicht orangefarbenen Feststoff (0.027 g, 0.15 mmol, 41%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.15$ .

**Schmp.**: 164 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.60$  (s, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 8.48 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 6.96 (s, 1H,  $\text{COH}$ ), 6.92 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 6.03 (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 3.85 (dd,  $J = 2.3$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.07 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 172.4$  ( $\text{NHCOCH}$ ), 168.0 ( $\text{NHCCO}$ ), 149.1 ( $\text{NHCCCH}$ ), 127.4 ( $\text{NHCOCH}$ ), 88.2 ( $\text{COH}$ ), 81.0 ( $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ), 72.7 ( $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ), 28.5 ( $\text{NHCH}_2$ ).

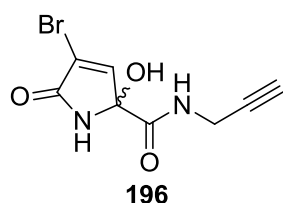
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3298$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 3249 (m), 3089 (w), 2907 (w), 2856 (w), 1704 (s), 1649 (s), 1593 (w), 1521 (m), 1413 (m), 1355 (w), 1284 (w), 1258 (w), 1242 (w), 1159 (s), 1141 (m), 1113 (w), 1077 (m), 1062 (m), 1028 (m), 980 (w), 946 (w), 875 (w), 875 (s), 786 (w), 742 (m), 628 (vs), 603 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 230 nm (3.23), 203 (3.97).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 383 (99)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 203 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 181 (4)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{Na})^+$  203.04271, gef. 203.04274.



**4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**196**):**

A) Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **168** (0.130 g, 0.57 mmol) und Selectfluor (0.608 g, 1.72 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1)] Hydroxypyrrolon **196** als farbloser Feststoff (0.127 g, 0.49 mmol, 86%) erhalten.

B) Pyrrolcarboxamid **168** (0.060 g, 0.26 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (0.003 g, 0.003 mmol, 1 mol%) wurden in einer 3:1 Mischung aus MeCN/H<sub>2</sub>O (40 mL) gelöst. Dann wurde die Reaktionsmischung unter rühren und O<sub>2</sub>-Durchfluss in einem Rayonet Photoreaktor mit UV-Licht (~ 370 nm) für 3 h bestrahlt. Dann wurde etwas Aktivkohle hinzugegeben und für 5 min bei RT weitergerührt. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1)] ergab Hydroxypyrrolon **196** als leicht orangefarbenen Feststoff (0.045 g, 0.17 mmol, 67%).

C) Ausgehend von Alkin **203** (0.080 g, 0.26 mmol, 1.0 Äq.), O<sub>2</sub> und Bengalrosa (0.003 g, 0.003 mmol, 1 mol%) wurde wie in Methode B) beschrieben vorgegangen. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1)] ergab Hydroxypyrrolon **196** als farblosen Feststoff (0.039 g, 0.15 mmol, 58%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]: *R*<sub>f</sub> = 0.34.

**Schmp.:** 186 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, *NH*COCBr), 8.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>), 7.30 (s, 1H, COH), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, *NH*CCH), 3.85 (ddd, *J* = 0.9 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 5.8 Hz, 2H, *NH*CH<sub>2</sub>), 3.08 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, *NH*CH<sub>2</sub>CCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.1 (*NH*CCO), 166.7 (*NH*COCBr), 146.3 (*NH*CCH), 120.2 (*NH*COCBr), 87.3 (COH), 80.8 (*NH*CH<sub>2</sub>CCH), 72.8 (*NH*CH<sub>2</sub>CCH), 28.6 (*NH*CH<sub>2</sub>).

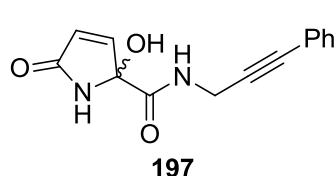
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3362 cm<sup>-1</sup> (m), 3273 (s), 3103 (w), 2925 (w), 2868 (w), 1721 (s), 1668 (vs), 1602 (w), 1537 (m), 1451 (w), 1427 (w), 1355 (m), 1329 (m), 1265 (m), 1214 (m), 1133 (s), 1074 (w), 1015 (s), 972 (w), 883 (w), 855 (s), 795 (w), 766 (w), 750 (m), 721 (m), 662 (s), 621 (vs), 567 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 211 nm (3.95), 201 (3.93).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 539/541/543 (33/66/32) [2M+Na]<sup>+</sup>, 281/283 (100/98) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 280.95322, gef. 280.95329.

**2-Hydroxy-5-oxo-*N*-(3-phenylprop-2-yn-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**197**):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **177** (0.100 g, 0.45 mmol) und Selectfluor (0.474 g, 1.34 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH

(25:1)] Hydroxypyrrolon **197** als beigefarbener Feststoff (0.063 g, 0.25 mmol, 55%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.41.

**Schmp.:** 184 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.63 (s, 1H, NHCOCH), 8.58 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.44-7.40 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 7.38-7.35 (m, 3H, *m,p*-Phenyl-CH), 6.99 (s, 1H, COH), 6.95 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NHCCCH), 6.04 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, NHCOCH), 4.15 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 17.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 4.10 (dd,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 17.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 172.4 (NHCOCH), 168.1 (NHCCO), 149.1 (NHCCCH), 131.3 (2C, *o*-Phenyl-CH), 128.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 128.4 (*p*-Phenyl-CH), 127.4 (NHCOCH), 122.3 (Phenyl-C<sub>quart.</sub>), 88.2 (COH), 87.0 (NHCH<sub>2</sub>CC), 81.3 (NHCH<sub>2</sub>CC), 29.2 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3380 cm<sup>-1</sup> (m), 3285 (m), 3100 (w), 3058 (w), 2929 (w), 1708 (s), 1673 (vs), 1596 (w), 1544 (m), 1491 (w), 1443 (w), 1423 (w), 1343 (m), 1292 (m),

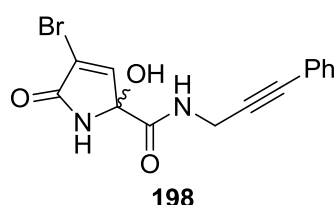
1268 (m), 1246 (m), 1159 (s), 1130 (s), 1067 (w), 1028 (m), 962 (w), 912 (w), 864 (w), 822 (s), 751 (s), 688 (s), 670 (s), 596 (s), 566 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 249 nm (4.24), 239 (4.30), 204 (4.42).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 535 (49)  $[2M+Na]^+$ , 279 (100)  $[M+Na]^+$ , 257 (10)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{14}H_{12}N_2O_3Na)^+$  279.07401, gef. 279.07412.

**4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(3-phenylprop-2-in-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**198**):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **178** (0.100 g, 0.33 mmol) und Selectfluor (0.352 g, 0.99 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (25:1)] Hydroxypyrrolon **198** als hellgelber Feststoff

(0.051 g, 0.15 mmol, 46%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.47.

**Schmp.:** 187 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.17 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $NHCOCBr$ ), 8.69 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 7.44-7.41 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 7.39-7.36 (m, 4H, *m,p*-Phenyl-CH, COH), 7.32 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 4.16 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 4.11 (dd,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 17.3 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 167.1 ( $NHCCO$ ), 166.7 ( $NHCOCBr$ ), 146.3 ( $NHCCH$ ), 131.3 (2C, *o*-Phenyl-CH), 128.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 128.5 (*p*-Phenyl-CH), 122.2 (Phenyl- $C_{quart.}$ ), 120.2 ( $NHCOCBr$ ), 87.4 (COH), 86.8 ( $NHCH_2CC$ ), 81.4 ( $NHCH_2CC$ ), 29.3 ( $NHCH_2$ ).

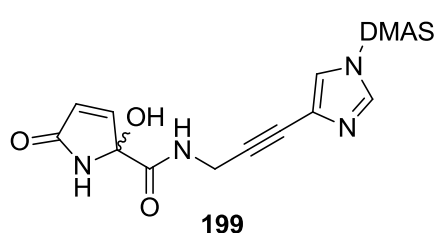
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3385  $cm^{-1}$  (w), 3274 (m), 3213 (w), 3099 (w), 2922 (w), 2858 (w), 1718 (s), 1663 (vs), 1598 (w), 1542 (m), 1489 (w), 1445 (w), 1358 (m), 1324 (m), 1264 (m), 1213 (m), 1128 (s), 1072 (w), 1014 (s), 982 (w), 921 (w), 863 (m), 806 (w), 757 (vs), 725 (m), 691 (s), 621 (m), 595 (m), 564 (m), 544 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 249 nm (4.27), 239 (4.35), 204 (4.50).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 691/693/695 (50/100/52)  $[2M+Na]^+$ , 357/359 (62/61)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{14}H_{11}BrN_2O_3Na)^+$  356.98453, gef. 356.98483.

***N*-(3-(1-(*N,N*-Dimethylsulfamoyl)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**199**):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **179** (0.080 g, 0.25 mmol) und Selectfluor (0.256 g, 0.75 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (25:1)] Hydroxypyrrolon

**199** als hellgelber Feststoff (0.026 g, 0.07 mmol, 29%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.20.

**Schmp.:** 140 °C (Zers.).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 8.63 (s, 1H,  $NHCOCH$ ), 8.61 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 8.19 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $NCHN$ ), 7.93 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H,  $NCCHN$ ), 6.99 (s, 1H,  $COH$ ), 6.94 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 6.04 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H,  $NHCOCH$ ), 4.13 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 4.08 (dd,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 2.82 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 172.3 ( $NHCOCH$ ), 168.1 ( $NHCCO$ ), 149.1 ( $NHCCH$ ), 137.3 ( $NCHN$ ), 127.4 ( $NHCOCH$ ), 124.5 ( $NCCHN$ ), 121.8 ( $NCCHN$ ), 88.2 ( $COH$ ), 87.8 ( $NHCH_2CC$ ), 74.3 ( $NHCH_2CC$ ), 37.8 (2C,  $N(CH_3)_2$ ), 29.1 ( $NHCH_2$ ).

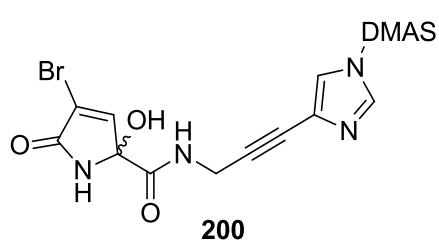
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3195  $cm^{-1}$  (w), 3152 (w), 1700 (w), 1673 (m), 1652 (s), 1592 (w), 1527 (w), 1473 (w), 1418 (w), 1387 (m), 1347 (w), 1328 (w), 1259 (w), 1209 (w), 1161 (m), 1096 (m), 1061 (m), 1024 (w), 1004 (m), 975 (m), 944 (w), 861 (w), 818 (m), 736 (s), 677 (m), 610 (s), 579 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 229 nm (4.20), 203 (4.27).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1082 (17)  $[3M+Na]^+$ , 729 (100)  $[2M+Na]^+$ , 707 (15)  $[2M+H]^+$ , 376 (56)  $[M+Na]^+$ , 354 (11)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{13}H_{15}N_5O_5SNa)^+$  376.06861, gef. 376.06866.

**4-Brom-*N*-(3-(1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**200**):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **180** (0.080 g, 0.20 mmol) und Selectfluor (0.212 g, 0.60 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (15:1)] Hydroxypyrrolon

**200** als farbloser Feststoff (0.019 g, 0.04 mmol, 22%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.46.

**Schmp.**: 175 °C (Zers.).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.17 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H,  $NHCOCBr$ ), 8.73 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 8.19 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $NCHN$ ), 7.93 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $NCCHN$ ), 7.35 (s, 1H,  $COH$ ), 7.31 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 4.13 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 4.09 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 17.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 2.82 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ).

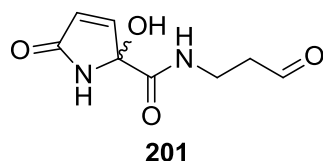
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 167.2 ( $NHCCO$ ), 166.7 ( $NHCOCBr$ ), 146.3 ( $NHCCH$ ), 137.3 ( $NCHN$ ), 124.4 ( $NCCHN$ ), 121.8 ( $NCCHN$ ), 120.2 ( $NHCOCBr$ ), 87.7 ( $NHCH_2CC$ ), 87.4 ( $COH$ ), 74.4 ( $NHCH_2CC$ ), 37.8 (2C,  $N(CH_3)_2$ ), 29.2 ( $NHCH_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3260  $cm^{-1}$  (w), 3126 (w), 2925 (w), 2853 (w), 1715 (m), 1676 (m), 1606 (m), 1521 (w), 1475 (w), 1420 (w), 1391 (m), 1349 (w), 1328 (w), 1268 (w), 1215 (w), 1174 (m), 1093 (m), 1003 (m), 962 (m), 847 (w), 764 (w), 726 (s), 528 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 222 nm (4.06), 203 (4.02), 201 (4.02).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 885/887/889 (48/100/59)  $[2M+Na]^+$ , 453/455 (67/72)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{13}H_{14}BrN_5O_5SNa)^+$  453.97912, gef. 453.97967.

**2-Hydroxy-5-oxo-*N*-(3-oxopropyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (201):**

Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **175** (0.075 g, 0.45 mmol) und Selectfluor (0.480 g, 1.35 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)] Hydroxypyrrolon **201** als hellgelbes Öl (0.040 g, 0.20 mmol, 45%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.09$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.63$  (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 8.54 (s, 1H, NHCOCH), 8.19 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.92 (s, 1H, COH), 6.88 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NHCCCH), 6.01 (dd,  $J = 1.3$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H, NHCOCH), 3.39-3.33 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.60 (dt,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 6.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHO).

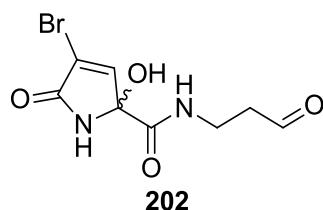
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 202.4$  (CH<sub>2</sub>CHO), 172.5 (NHCOCH), 168.1 (NHCCO), 149.2 (NHCCH), 127.3 (NHCOCH), 88.1 (COH), 42.9 (CH<sub>2</sub>CHO), 33.2 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3261$  cm<sup>-1</sup> (m), 2834 (w), 2257 (w), 2129 (w), 1697 (vs), 1528 (m), 1436 (w), 1355 (w), 1284 (w), 1047 (m), 1024 (vs), 995 (vs), 824 (m), 762 (m), 613 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 203 nm (3.82).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 451 (69) [2M+MeOH+Na]<sup>+</sup>, 419 (73) [2M+Na]<sup>+</sup>, 253 (99) [M+MeOH+Na]<sup>+</sup>, 221 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na)<sup>+</sup> 221.05328, gef. 221.05328.

**4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(3-oxopropyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (202):**

Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 7 wurde ausgehend von **176** (0.070 g, 0.29 mmol) und Selectfluor (0.304 g, 0.86 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH

(15:1)] Hydroxypyrrolon **202** als hellgelbes Öl (0.049 g, 0.18 mmol, 61%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.13.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.63 (t,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>CHO), 9.07 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1H, NHCOCB<sub>r</sub>), 8.28 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.29 (s, 1H, COH), 7.24 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, NHCCH), 3.40-3.34 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>) 2.60 (dt,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CHO).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 202.4 (CH<sub>2</sub>CHO), 167.2 (NHCCO), 166.8 (NHCOCBr), 146.5 (NHCCH), 120.0 (NHCOCBr), 87.3 (COH), 42.8 (CH<sub>2</sub>CHO), 33.3 (NHCH<sub>2</sub>).

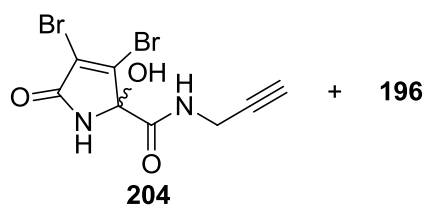
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3259 cm<sup>-1</sup> (m), 3086 (w), 2818 (w), 2257 (w), 2128 (w), 1710 (vs), 1669 (s), 1609 (w), 1525 (m), 1435 (w), 1332 (w), 1266 (w), 1091 (w), 1046 (m), 1022 (vs), 991 (vs), 824 (w), 760 (m), 713 (m), 612 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 207 nm (3.89).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 607/609/611 (24/48/23) [2M+MeOH+Na]<sup>+</sup>, 331/333 (73/72) [M+MeOH+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na)<sup>+</sup> 330.99000, gef. 330.99017.

### 3,4-Dibrom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(prop-2-in-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**204**) und **196**:



Unter Verwendung der modifizierten allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 (16 h, 40 °C) wurde ausgehend von **203** (0.060 g, 0.20 mmol) und Selectfluor™ (0.208 g, 0.59 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1)] eine untrennbare Mischung aus **204** (48%) und **196** (32%) als farbloser Feststoff (0.049 g) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.23.

**Verbindung 204:**

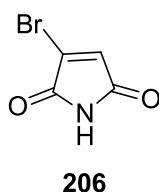
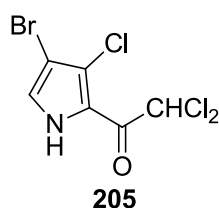
**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.50 (s,  $\text{NHCOBr}$ ), 8.73 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.75 (s, 1H,  $\text{COH}$ ), 3.86 (m, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.08 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 165.7 ( $\text{NHCCO}$ ), 165.2 ( $\text{NHCOBr}$ ), 142.2 ( $\text{NHCCBr}$ ), 121.7 ( $\text{NHCOBr}$ ), 88.7 ( $\text{COH}$ ), 80.7 ( $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ), 72.8 ( $\text{NHCH}_2\text{CCH}$ ), 28.7 ( $\text{NHCH}_2$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 697/699/701 (49/72/46) [ $2\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , 359/361/363 (45/90/44) [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_8\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Na})^+$  360.86169, gef. 360.86177.

### 1-(4-Brom-3-chlor-1H-pyrrol-2-yl)-2,2-dichlorethanon (205) und 3-Brom-1H-pyrrol-2,5-dion (206):



Trichlormethylketon **123** (0.300 g, 1.03 mmol, 1.0 Äq.) und Bengalrosa (0.010 g, 0.01 mmol, 1 mol%) wurden in einer 3:1 Mischung aus  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) gelöst. Dann wurde die

Reaktionsmischung unter Rühren und  $\text{O}_2$ -Durchfluss in einem Rayonet Photoreaktor mit UV-Licht ( $\sim 370$  nm) für 6 h bestrahlt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{PE}/\text{EtOAc}$  (10:1)] lieferte Verbindung **205** als farblosen Feststoff (0.052 g, 0.18 mmol, 17%) und Brommaleimid **206** als gelben Feststoff (0.010 g, 0.06 mmol, 6%).

#### Verbindung 205:

**DC** [Kieselgel,  $\text{PE}/\text{EtOAc}$  (5:1)]:  $R_f$  = 0.50.

**Schmp.**: 175 °C (Zers.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 12.92 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.64 (d,  $J$  = 3.2 Hz,  $\text{NHCH}$ ), 7.28 (s, 1H,  $\text{CHCl}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 174.5 ( $\text{CO}$ ), 127.0 ( $\text{NHCH}$ ), 122.2 ( $\text{NHCCO}$ ), 119.6 ( $\text{NHCCCl}$ ), 99.6 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 68.3 ( $\text{CHCl}_2$ ).



**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3261 cm<sup>-1</sup> (s), 3129 (w), 3005 (w), 1737 (w), 1640 (s), 1521 (m), 1459 (m), 1433 (w), 1372 (vs), 1253 (m), 1222 (m), 1164 (w), 1071 (m), 988 (w), 930 (m), 805 (s), 721 (vs), 673 (s), 628 (w), 597 (s), 575 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 306 nm (4.07), 240 (3.22), 231 (3.19), 202 (3.74).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 316/314/312 (64/100/51) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>BrCl<sub>3</sub>NONa)<sup>+</sup> 311.83558, gef. 311.83574.

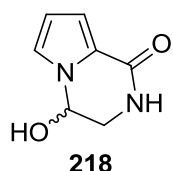
### Verbindung 206:

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)]:  $R_f$  = 0.34.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.29 (s, 1H, NH), 7.31 (m, 1H, NHCOCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 170.3 (NHCOCH), 166.9 (NHCOCBr), 133.3 (NHCOCH), 130.9 (NHCOCBr).

### 4-Hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (218):



Eine Lösung von *rac*-Longamid A (**57**, 0.205 g, 0.66 mmol, 1.0 Äq.) in MeOH (20 mL) wurde mit Natriumacetat (0.270 g, 3.38 mmol, 5.0 Äq.) und Pd/C (0.120 g, 1.12 mmol, 1.7 Äq.) versetzt. Die Reaktionsapparatur wurde mit einem Ballon unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre gesetzt und anschließend 5 h bei RT stark gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] ergab **218** als farblosen Feststoff (0.072 g, 0.47 mmol, 72%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (9:1)]:  $R_f$  = 0.26.

**Schmp.:** 164 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, CONH), 7.04 (dd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, NCHCHCH), 6.84 (s, 1H, CHOH), 6.62 (dd,  $J$  = 3.7 Hz,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, NCHCHCH), 6.16 (dd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, NCHCHCH), 5.60 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, CHOH), 3.59 (ddd,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 3.4 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.33 (ddd,  $J$  = 3.9 Hz,  $J$  = 3.9 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 159.2 (CONH), 123.5 (NCCO), 122.1 (NCHCH), 111.9 (NCHCHCH), 109.0 (NCHCH), 74.2 (NCOH), 46.4 (NHCH<sub>2</sub>).

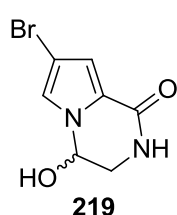
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3296  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3245 (w), 3109 (w), 2961 (w), 2928 (w), 2700 (w), 1625 (s), 1556 (vs), 1474 (m), 1448 (s), 1430 (s), 1378 (w), 1332 (s), 1318 (s), 1273 (m), 1250 (s), 1209 (m), 1160 (w), 1084 (s), 1058 (vs), 962 (m), 913 (w), 845 (m), 818 (w), 737 (vs), 687 (s), 655 (s), 603 (s), 588 (s), 543 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\varepsilon$ ) = 269 nm (4.04), 228 (3.91).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 152 (72) [ $\text{M}]^+$ , 135 (8), 124 (18), 123 (13), 94 (100), 66 (16), 44 (12).

**HRMS** (EI): ber. ( $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ )<sup>+</sup> 152.05803, gef. 152.05831.

**7-Brom-4-hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on**  
**(*rac*-Mukanadin C, 219):**



Zu einer Lösung von **150** (0.809 g, 2.93 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (50 mL) wurde 2 N HCl (2 mL) hinzugegeben und diese anschließend 16 h bei RT langsam gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (30:1)] ergab **219** als farblosen Feststoff (0.581 g, 2.24 mmol, 76%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.21.

**Schmp.**: 185 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.10 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, COCNCH), 6.81 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, COCCH), 5.64 (t,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, NCHOH), 3.74 (dd,  $J$  = 3.4 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>), 3.52 (dd,  $J$  = 3.6 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, CONHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 161.6 (NHCOC), 124.8 (NHCOC), 123.7 (COCNCH), 116.3 (COCCH), 98.9 (NCHCBr), 76.2 (NHCH<sub>2</sub>CH), 47.7 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3244  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2974 (w), 2934 (w), 1627 (s), 1563 (s), 1520 (s), 1427 (m), 1384 (s), 1332 (s), 1224 (w), 1044 (vs), 920 (vs), 821 (w), 763 (m), 653 (m), 598 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 269 nm (4.03), 232 (3.81), 202 (3.94).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 232/230 (39/36)  $[\text{M}]^{+}$ , 204/202 (32/30), 174/172 (100/96), 144 (16), 64 (12), 43 (18).

**HRMS** (EI): ber.  $(\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2)^{+}$  229.96854, gef. 229.96870.

**(4*R*,8*aR*)-4,8*a*-Dihydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1,6(2*H*,8*aH*)-dion (220):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **218** (0.044 g, 0.29 mmol) und Selectfluor™ (0.307 g, 0.87 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)] Hydroxypyrrolon **220** als farbloser Feststoff

(0.034 g, 0.19 mmol, 64%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.16.

**Schmp.:** 152 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 8.02 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.24 (s, 1H,  $\text{NHCOCOH}$ ), 7.18 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H,  $\text{NCOCHCH}$ ), 6.38 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $\text{NCHOH}$ ), 6.15 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H,  $\text{NCOCH}$ ), 5.24 (ddd,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 6.7 Hz,  $J$  = 9.1 Hz, 1H,  $\text{NCHOH}$ ), 3.47 (ddd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 9.1 Hz,  $J$  = 12.8 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.40 (m, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 170.1 ( $\text{NCOCH}$ ), 168.3 ( $\text{NHCO}$ ), 149.3 ( $\text{NCOCHCH}$ ), 126.0 ( $\text{NCOCH}$ ), 87.5 ( $\text{NCOH}$ ), 71.2 ( $\text{NCHOH}$ ), 43.6 ( $\text{NHCH}_2$ ).

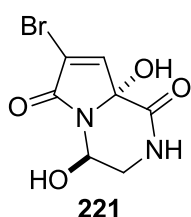
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3215  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3102 (m), 1692 (s), 1664 (vs), 1601 (w), 1437 (w), 1376 (m), 1334 (w), 1294 (m), 1243 (m), 1191 (w), 1137 (w), 1103 (m), 1051 (vs), 974 (m), 926 (w), 821 (m), 784 (m), 701 (s), 660 (m), 624 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 255 nm (3.13), 203 (3.90).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 391 (21)  $[2M+Na]^+$ , 239 (32)  $[M+MeOH+Na]^+$ , 207 (100)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_7H_8N_2O_4Na)^+$  207.03763, gef. 207.03786.

**(4*R*,8*aR*)-7-Brom-4,8*a*-dihydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1,6(2*H*,8*aH*)-dion (221):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **219** (0.106 g, 0.46 mmol) und Selectfluor™ (0.488 g, 1.38 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel  $[CHCl_3/MeOH (20:1) \rightarrow (10:1)]$ , sowie RP-18 Kieselgel  $[MeOH/H_2O (1:3)]$  Hydroxypyrrolon **221** als farbloser Feststoff (0.045 g,

0.17 mmol, 37%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH (5:1)$ ]:  $R_f = 0.49$ , [RP-18,  $MeOH/H_2O (1:3)$ ]:  $R_f = 0.75$ .

**Schmp.:** 92 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 8.15 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 7.57 (s, 1H,  $NHCOCOH$ ), 7.51 (s, 1H,  $NCOCBrCH$ ), 6.62 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H,  $NCHOH$ ), 5.28 (td,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $NCHOH$ ), 3.48 (ddd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 12.8$  Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 3.40 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 12.9$  Hz, 1H,  $NHCH_2$ ).

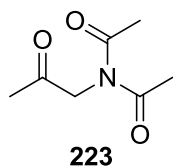
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 167.2 ( $NHCO$ ), 164.9 ( $NCOCBr$ ), 146.5 ( $NCOCBrCH$ ), 118.7 ( $NCOCBr$ ), 87.1 ( $NCOH$ ), 72.1 ( $NCHOH$ ), 43.4 ( $NHCH_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3253  $cm^{-1}$  (m), 3096 (m), 2947 (w), 1671 (vs), 1605 (m), 1532 (w), 1340 (m), 1252 (m), 1187 (w), 1084 (m), 1065 (m), 1020 (s), 980 (s), 855 (w), 827 (w), 764 (m), 716 (s), 606 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 214 nm (3.88).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 579/581/583 (33/67/31)  $[2M+MeOH+Na]^+$ , 547/549/551 (14/26/13)  $[2M+Na]^+$ , 317/319 (100/100)  $[M+MeOH+Na]^+$ , 285/287 (44/43)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_7H_7BrN_2O_4Na)^+$  284.94814, gef. 284.94826.

**N-Acetyl-N-(2-oxopropyl)acetamid (223):**

Eine Mischung aus Glycin (5.000 g, 66.60 mmol, 1.0 Äq.), Essigsäureanhydrid (79.350 g, 777.26 mmol, 11.7 Äq.) und Pyridin (31.610 g, 399.62 mmol, 6.0 Äq.) wurde 6 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in wenig  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [PE/EtOAc (3:1)] ergab **223** als gelbliches Öl (3.837 g, 24.41 mmol, 37 %).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (3:1)]:  $R_f = 0.08$ .

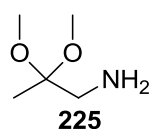
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.52$  (s, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 2.37 (s, 6H,  $\text{N}(\text{COCH}_3)_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{NCH}_2\text{COCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.6$  ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 172.5 (2C,  $\text{N}(\text{COCH}_3)_2$ ), 53.9 ( $\text{NCH}_2\text{CO}$ ), 27.1 ( $\text{NCH}_2\text{COCH}_3$ ), 26.0 (2C,  $\text{NCOCH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3010$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 2946 (w), 1691 (vs), 1415 (w), 1368 (s), 1325 (m), 1277 (m), 1203 (vs), 1175 (s), 1082 (w), 1037 (w), 1011 (m), 991 (m), 972 (m), 809 (w), 744 (w), 652 (w), 613 (w), 587 (m), 541 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 214 nm (3.92).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 157 (6)  $[\text{M}]^+$ , 142 (24)  $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 115 (44)  $[\text{M}-\text{COCH}_3]^+$ , 100 (43)  $[\text{M}-\text{CH}_2\text{COCH}_3]^+$ , 73 (55)  $[\text{M}-(\text{COCH}_3)_2]^+$ , 43 (100)  $[\text{COCH}_3]^+$ .

**2,2-Dimethoxypropan-1-amin (225):**

Eine Lösung von **223** (3.707 g, 23.59 mmol, 1.0 Äq.) in 6 N HCl (30 mL) wurde für 6 h unter Rückfluss und Ar-Atmosphäre erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und mit MeOH (30 mL) versetzt. Anschließend wurden *p*-TsOH (0.447 g, 2.35 mmol, 0.1 Äq.) und Trimethyloxyformiat (2.990 g, 28.18 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in eiskalter 3 N NaOH-Lösung (60 mL) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde mit TBME (5 x 50 mL) extrahiert und die organischen Phasen vereinigt. Die organische Phase wurde über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet,

filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Fraktionierende Destillation bei vermindertem Druck ergab **225** als farblose Flüssigkeit (0.591 g, 5.80 mmol, 25 %).

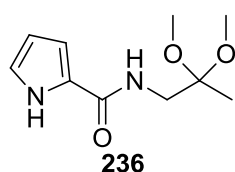
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.21 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 2.74 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{NCH}_2$ ), 1.45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 101.3 ( $\text{CCH}_3$ ), 48.1 (2C,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 46.1 ( $\text{H}_2\text{NCH}_2$ ), 19.2 ( $\text{CCH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2989  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2946 (w), 2831 (w), 1600 (w), 1488 (w), 1461 (w), 1378 (m), 1327 (w), 1220 (m), 1175 (m), 1040 (vs), 937 (w), 889 (m), 834 (s), 727 (w), 610 (w), 560 (w), 536 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 277 nm (3.00), 205 (3.14).

#### ***N*-(2,2-Dimethoxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**236**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **122** (0.500 g, 2.35 mmol) und Amin **225** (0.337 g, 2.82 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)] Carboxamid **236** als farbloser Feststoff

(0.192 g, 0.90 mmol, 38%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.24.

**Schmp.**: 74 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.02 (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 6.92 (ddd,  $J$  = 1.3 Hz,  $J$  = 2.7 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.60 (ddd,  $J$  = 1.3 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 6.23 (ddd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 3.7 Hz, 1H,  $\text{NHCHCH}$ ), 6.05 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H,  $\text{CONH}$ ), 3.59 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.27 (s, 6H,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.2 ( $\text{NHCCO}$ ), 125.8 ( $\text{NHCCCH}$ ), 121.7 ( $\text{NHCH}$ ), 109.7 ( $\text{NHCHCH}$ ), 109.0 ( $\text{NHCCCH}$ ), 100.5 ( $\text{CH}_2\text{CCH}_3$ ), 48.6 (2C,  $(\text{OCH}_3)_2$ ), 43.4 ( $\text{NHCH}_2$ ), 20.1 ( $\text{CCH}_3$ ).

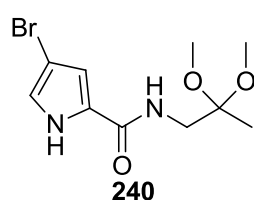
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3319 cm<sup>-1</sup> (m), 3119 (w), 2993 (w), 2947 (w), 2833 (w), 1630 (s), 1563 (s), 1530 (s), 1408 (m), 1385 (w), 1361 (w), 1328 (m), 1246 (w), 1206 (w), 1177 (m), 1156 (s), 1118 (s), 1062 (m), 1034 (vs), 978 (w), 932 (w), 883 (w), 847 (s), 773 (m), 740 (s), 673 (s), 597 (s), 553 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 264 nm (4.21), 210 (3.76).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 212 (2) [M]<sup>+</sup>, 181 (7), 94 (31), 89 (100), 87 (12), 66 (7), 43 (15).

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 212.11554, gef. 212.11547.

#### 4-Brom-*N*-(2,2-dimethoxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**240**):



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **123** (0.100 g, 0.34 mmol) und Amin **225** (0.049 g, 0.41 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1) → (1:1)] Carboxamid **240**

als farbloser Feststoff (0.089 g, 0.31 mmol, 89%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.42.

**Schmp.**: 110 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 10.34 (s, 1H, COCNH), 6.91 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.9 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.61 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCCCH), 6.05 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H, CONH), 3.58 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.32 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.3 (NHCCO), 126.0 (NHCCCH), 121.7 (NHCHCBr), 111.1 (NHCCCH), 100.3 (CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 97.0 (NHCHCBr), 48.7 (2C, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.6 (NHCH<sub>2</sub>), 20.2 (CCH<sub>3</sub>).

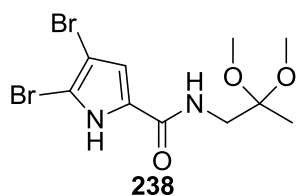
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3309 cm<sup>-1</sup> (m), 3204 (w), 3160 (m), 3115 (m), 3041 (w), 2982 (m), 2949 (w), 2908 (w), 2829 (w), 1726 (w), 1644 (m), 1609 (m), 1581 (vs), 1538 (s), 1452 (m), 1380 (m), 1355 (m), 1327 (m), 1285 (w), 1243 (w), 1223 (w), 1179 (s), 1153 (vs), 1124 (s), 1053 (vs), 986 (w), 919 (s), 853 (m), 820 (m), 762 (s), 744 (m), 624 (m), 601 (m), 559 (m), 542 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 268 nm (4.10), 232 (3.86), 201 (3.99).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 603/605/607 (21/42/21)  $[2M+Na]^+$ , 313/315 (100/99)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{10}H_{15}BrN_2O_3Na)^+$  313.01583, gef. 313.01627.

**4,5-Dibrom-*N*-(2,2-dimethoxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**238**):**



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 1 wurde unter Verwendung von **235** (0.200 g, 0.54 mmol) und Amin **225** (0.077 g, 0.65 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, PE/EtOAc (5:1)  $\rightarrow$  (1:1)] Carboxamid

**238** als gelblichen Feststoff (0.141 g, 0.38 mmol, 71%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.58.

**Schmp.**: 138 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 11.26 (s, 1H, COCNH), 6.64 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, NHCCCH), 6.10 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 1H, CONH), 3.63 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.26 (s, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.33 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159.6 (NHCCO), 126.8 (NHCCCH), 112.3 (NHCCCH), 106.0 (NHCBBr), 100.3 (CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>), 99.6 (NHCBBrCBr), 48.7 (2C, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.7 (NHCH<sub>2</sub>), 20.2 (CCH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3426 cm<sup>-1</sup> (w), 3098 (m), 3066 (w), 2945 (m), 2831 (w), 1642 (s), 1565 (s), 1521 (s), 1430 (m), 1411 (m), 1398 (m), 1360 (w), 1320 (m), 1232 (w), 1186 (m), 1162 (s), 1114 (m), 1048 (vs), 974 (w), 943 (w), 920 (w), 858 (m), 816 (s), 780 (m), 740 (m), 635 (w), 612 (m), 545 (s).

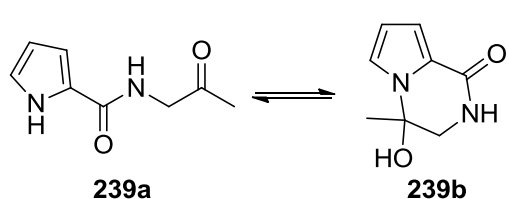
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 274 nm (4.18), 214 (3.88), 201 (4.07).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 761/763/765 (43/66/42)  $[2M+Na]^+$ , 391/393/395 (52/100/48)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{10}H_{14}Br_2N_2O_3Na)^+$  392.92429, gef. 392.92447.



***N*-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (239a) und 4-Hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-pyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (239b):**



Zu einer Lösung von **236** (0.160 g, 0.75 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (10 mL) wurde 2 N HCl (0.8 mL) hinzuge tropft und diese anschließend 18 h bei RT langsam gerührt. Die

Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt. Direkte säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [PE/EtOAc (1:1)] ergab **239a** und **239b** als, sich im Gleichgewicht befindliche Substanzen (1:1), farblosen Feststoff (0.092 g, 0.55 mmol, 74%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.07 und 0.10.

**Schmp.:** 157 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3359 cm<sup>-1</sup> (m), 3233 (s), 3074 (w), 2938 (w), 2846 (w), 1723 (s), 1633 (s), 1562 (s), 1517 (vs), 1432 (w), 1404 (s), 1361 (m), 1347 (m), 1325 (s), 1262 (w), 1212 (w), 1172 (s), 1132 (s), 1098 (m), 1046 (m), 970 (w), 889 (w), 853 (s), 833 (m), 791 (s), 738 (vs), 649 (w), 623 (m), 608 (m), 575 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 265 nm (4.19), 211 (3.72), 201 (3.76).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 355 (35) [2M+Na]<sup>+</sup>, 189 (100) [M+Na]<sup>+</sup>, 167 (8) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na)<sup>+</sup> 189.06345, gef. 189.06358.

**Verbindung 239a:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.46 (s, 1H, NHCHCH), 8.26 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, CONH), 6.87 (ddd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.7 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCHCH), 6.80 (ddd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, NHCCH), 6.10 (ddd,  $J$  = 2.4 Hz,  $J$  = 2.4 Hz,  $J$  = 3.6 Hz, 1H, NHCHCH), 4.01 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 205.2 (COCH<sub>3</sub>), 160.8 (CONH), 125.8 (NHCCH), 121.5 (NHCHCH), 110.3 (NHCCH), 108.6 (NHCHCH), 48.9 (NHCH<sub>2</sub>), 26.9 (COCH<sub>3</sub>).

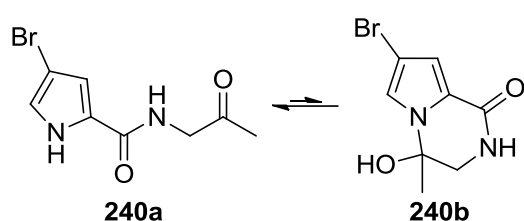
**Verbindung 239b:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.64 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, CONH), 7.14 (dd,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NCHCH), 6.67 (s, 1H, COH), 6.62 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,

$J = 3.7$  Hz, 1H, NCCH), 6.17 (dd,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H, NCHCH), 3.40 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 1.60 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 159.3$  (CONH), 123.6 (COCCH), 119.4 (NCHCH), 112.2 (NCCH), 109.0 (NCHCH), 80.4 (COH), 51.1 (NHCH<sub>2</sub>), 25.6 (CCH<sub>3</sub>).

**4-Brom-*N*-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (240a) und 7-Brom-4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (240b):**



Zu einer Lösung von **237** (0.367 g, 1.26 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (20 mL) wurde 2 N HCl (3.0 mL) hinzuge tropft und diese anschließend 6 h bei RT langsam gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum

eingengt. Direkte säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] ergab **240a** und **240b** als, sich im Gleichgewicht befindliche Substanzen (1:2), farblosen Feststoff (0.281 g, 1.15 mmol, 91%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.40$  und 0.63.

**Schmp.:** 172 °C.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3360$  cm<sup>-1</sup> (m), 3205 (m), 3124 (m), 2986 (w), 2920 (w), 2890 (w), 2841 (w), 1730 (m), 1624 (s), 1564 (s), 1507 (m), 1426 (m), 1388 (m), 1359 (w), 1293 (m), 1215 (w), 1177 (m), 1130 (m), 1055 (w), 961 (w), 917 (m), 835 (m), 774 (s), 629 (w), 598 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 271 nm (3.99), 232 (3.92), 202 (4.02).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 244/246 (24/22) [M]<sup>+</sup>, 201/203 (33/32), 172/174 (100/98), 144/146 (14/14).

**HRMS** (EI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 243.98419, gef. 243.98408.

**Verbindung 240a:**

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.84 (s, 1H, NHCHCBr), 8.41 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, CONH), 7.01 (dd,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.88 (dd,  $J$  = 1.4 Hz,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, NHCCH), 4.04 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

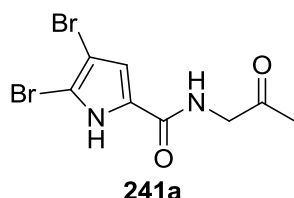
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 204.9 (COCH<sub>3</sub>), 159.9 (CONH), 126.5 (NHCCH), 121.6 (NHCHCBr), 112.0 (NHCCH), 95.1 (NHCHCBr), 49.0 (NHCH<sub>2</sub>), 27.0 (COCH<sub>3</sub>).

#### Verbindung 240b:

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.85 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, CONH), 7.28 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, NCHCBr), 6.89 (s, 1H, COH), 6.66 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NCCH), 3.45 (dd,  $J$  = 2.6 Hz,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.36 (dd,  $J$  = 3.3 Hz,  $J$  = 12.9 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 158.3 (CONH), 124.7 (COCCH), 119.3 (NCHCBr), 113.6 (NCCH), 96.4 (NCHCBr), 81.0 (COH), 50.9 (NHCH<sub>2</sub>), 25.3 (CCH<sub>3</sub>).

#### 4,5-Dibrom-*N*-(2-oxopropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (241a):



Zu einer Lösung von **238** (0.100 g, 0.27 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (10 mL) wurde 2 N HCl (0.6 mL) hinzugegeben und diese anschließend 16 h bei RT langsam gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedunstet. Direkte säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [PE/EtOAc (1:1)] ergab **241a** als farblosen Feststoff (0.086 g, 0.27 mmol, 98%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.17.

**Schmp.:** 182 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.73 (s, 1H, NHCBr), 8.42 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, CONH), 6.97 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, NHCCH), 4.04 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 204.6 (COCH<sub>3</sub>), 159.0 (CONH), 127.7 (NHCCH), 113.0 (NHCCH), 104.9 (NHCBr), 97.9 (NHCBrCBr), 48.9 (NHCH<sub>2</sub>), 26.9 (COCH<sub>3</sub>).

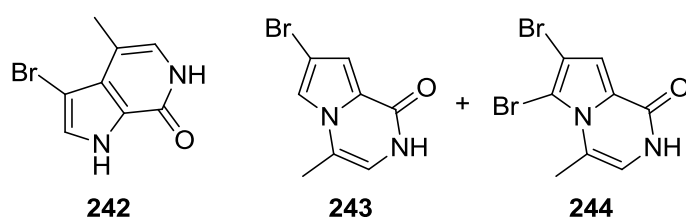
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3402 cm<sup>-1</sup> (m), 3145 (m), 3120 (m), 2952 (w), 2924 (w), 2855 (w), 2658 (w), 1720 (s), 1642 (vs), 1563 (vs), 1523 (s), 1395 (s), 1359 (m), 1322 (m), 1241 (m), 1179 (s), 1094 (w), 1061 (w), 969 (m), 885 (w), 834 (s), 767 (m), 753 (m), 616 (m), 540 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 275 nm (4.17), 233 (3.80), 201 (4.07).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 669/671/673 (32/47/32) [2M+Na]<sup>+</sup>, 345/347/349 (51/100/51) [M+Na]<sup>+</sup>, 323/325/327 (8/16/7) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na)<sup>+</sup> 346.88243, gef. 346.88254.

**3-Brom-4-methyl-1H-pyrrol[2,3-c]pyridin-7(6H)-on (242),  
7-Brom-4-methylpyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (243) und  
6,7-Dibrom-4-methylpyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (244):**



Die im Gleichgewicht befindlichen Verbindungen **240** (0.050 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) wurden mit Methansulfonsäure (1 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung

wurde 3 d bei 45 °C gerührt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] ergab **242** als farblosen Feststoff (0.003 g, 0.01 mmol, 7%), sowie, als nicht trennbares Produktgemisch, die Verbindungen **243** (7%) und **244** (7%) als farblosen Feststoff (0.007 g).

#### Verbindung 242:

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.35.

**Schmp.:** 240 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.32 (s, 1H, NHCHCBr), 10.87 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, CONH) 7.42 (s, 1H, NHCHCBr), 6.66 (dd,  $J$  = 0.9 Hz,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, CONHCH), 2.34 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H, CCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 154.2 (CO), 127.6 (COCC), 126.7 (NHCHCBr), 123.6 (COCNH), 122.8 (CONHCH), 108.1 (CCH<sub>3</sub>), 89.1 (NHCHCBr), 15.2 (CCH<sub>3</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3124  $\text{cm}^{-1}$  (m), 3011 (m), 2922 (m), 2889 (m), 2854 (m), 1662 (vs), 1597 (s), 1518 (m), 1507 (m), 1400 (vs), 1306 (w), 1215 (m), 1125 (m), 1030 (m), 977 (m), 943 (m), 875 (w), 816 (m), 794 (s), 772 (s), 750 (m), 674 (w), 643 (m), 614 (w), 585 (vs), 545 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 298 nm (3.64), 232 (4.20), 202 (4.02).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 475/477/479 (50/100/48)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 249/251 (84/83)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 227/229 (30/29)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2\text{ONa})^+$  248.96340, gef. 248.96381.

### Verbindung 243:

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.58 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H, CONH), 7.56 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, NCHCBr), 6.98 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, NCHCBrCH), 6.48 (dd,  $J$  = 1.1 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, CONHCH), 2.25 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

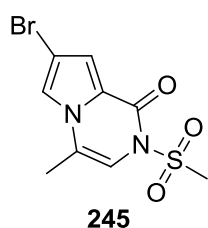
**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 154.2 (CO), 124.8 (COCCH), 116.8 (NCHCBr), 114.3 ( $\text{NCCH}_3$ ), 111.9 (NCCHNH), 110.6 (NCHCBrCH), 99.6 (NCHCBr), 13.8 ( $\text{CCH}_3$ ).

### Verbindung 244:

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 10.64 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, CONH), 7.72 (s, 1H, NCBrcBrCH), 6.50 (dd,  $J$  = 1.1 Hz,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, CONHCH), 2.22 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H,  $\text{CCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 153.8 (CO), 120.6 (COCCH), 116.9 (COCCH), 114.5 ( $\text{NCCH}_3$ ), 112.6 (NCCHNH), 103.6 (NCBrcBr), 98.9 (NCBrcBr), 13.6 ( $\text{CCH}_3$ ).

### 7-Brom-4-methyl-2-(methylsulfonyl)pyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (245):



Die im Gleichgewicht befindlichen Verbindungen **240** (0.050 g, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 2,6-Lutidin (3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Daraufhin wurde Mesylchlorid (0.140 g, 1.22 mmol, 6.0 Äq.) hinzuge tropft und bei 0 °C für 24 h gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gestürzt und mit 2 N HCl neutralisiert. Die

Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (5 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) und H<sub>2</sub>O (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [PE/EtOAc (1:1)] ergab **245** als farblosen Feststoff (0.004 g, 0.01 mmol, 7%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.80$ .

**Schmp.:** 215 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.78$  (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, NCHCBr), 7.31 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, COCCH), 7.04 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H, CONCH), 3.70 (s, 3H, NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (d,  $J = 1.3$  Hz, 3H, NCCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 152.4$  (CO), 122.7 (COCCH), 119.7 (NCHCBr), 116.1 (NCCH<sub>3</sub>), 114.9 (COCCH), 108.3 (CONCH), 100.8 (NCHCBr), 41.7 (NSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.0 (NCCH<sub>3</sub>).

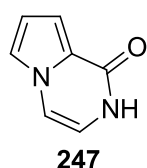
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3120$  cm<sup>-1</sup> (m), 3050 (w), 3013 (w), 2934 (w), 2853 (w), 1694 (s), 1655 (vs), 1477 (w), 1390 (w), 1352 (vs), 1284 (m), 1221 (w), 1191 (w), 1169 (vs), 1136 (s), 1045 (s), 968 (s), 920 (m), 820 (s), 798 (m), 765 (m), 739 (s), 724 (s), 640 (w), 604 (w), 578 (s), 543 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\varepsilon$ ) = 284 nm (3.81), 232 (4.48).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 631/633/635 (40/82/45) [2M+Na]<sup>+</sup>, 327/329 (97/100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Br<sup>81</sup>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SNa)<sup>+</sup> 328.93890, gef. 328.93877.

#### Pyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (**247**):



Bizyklus **218** (0.150 g, 0.99 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Methansulfonsäure (1.5 mL) versetzt und 3 d bei 45 °C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde H<sub>2</sub>O (2 mL) hinzugegeben, und diese anschließend mit EtOAc (6 x 10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub>

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (15:1)] ergab **247** als farblosen Feststoff (0.123 g, 0.92 mmol, 93%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.51$ .

**Schmp.**: 227 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.36$  (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H, NCHCHCH), 7.30 (dd,  $J = 0.7$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NHCHCH), 7.06 (ddd,  $J = 0.8$  Hz,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H, COCCH), 6.60 (dd,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H, NCHCHCH), 6.54 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, NHCHCH).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 159.2$  (CO), 125.0 (COCCH), 120.9 (NCHCHCH), 114.5 (NHCHCH), 113.5 (NCHCHCH), 111.0 (COCCH), 110.2 (NHCHCH).

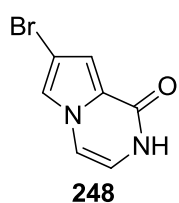
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3148$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 3116 (m), 3097 (m), 3022 (m), 2894 (m), 2686 (w), 1664 (m), 1623 (s), 1529 (m), 1462 (m), 1431 (m), 1392 (w), 1370 (s), 1322 (m), 1288 (m), 1211 (s), 1088 (m), 1073 (m), 1022 (w), 902 (w), 884 (m), 822 (m), 803 (m), 736 (vs), 633 (m), 591 (s), 538 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 279 nm (3.85), 227 (4.50).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 134 (100)  $[\text{M}]^+$ , 105 (13), 79 (36), 52 (10), 51 (10).

**HRMS** (EI): ber.  $(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O})^+$  134.04746, gef. 134.04767.

### 7-Brompyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (**248**):



Mukanadin C (**219**, 0.150 g, 0.65 mmol, 1.0 Äq.) wurde mit Methansulfonsäure (1.2 mL) versetzt und 3 d bei 45 °C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) hinzugegeben, und diese anschließend mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10 mL) und  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert. Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab **248** als farblosen Feststoff (0.125 g, 0.59 mmol, 90%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)]:  $R_f = 0.33$ .

**Schmp.:** 222 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 10.64$  (s, 1H, CONH), 7.62 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H, NCHCBr), 7.28 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NCHCH), 6.93 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H, COCCH), 6.63 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NCHCH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 154.7$  (CO), 124.8 (COCCH), 118.8 (NCHCBr), 115.1 (NCHCH), 110.1 (COCCH), 107.2 (NCHCH), 99.3 (NCHCBr).

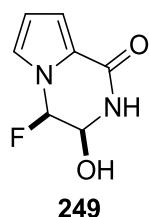
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3280$  cm<sup>-1</sup> (w), 3164 (w), 3129 (w), 3030 (m), 2901 (m), 2833 (m), 2694 (w), 1641 (vs), 1525 (w), 1472 (w), 1424 (s), 1363 (s), 1300 (m), 1216 (m), 1170 (m), 1107 (w), 1047 (w), 925 (m), 899 (m), 865 (m), 800 (w), 777 (s), 755 (s), 734 (m), 718 (s), 626 (m), 598 (s), 553 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 283 nm (3.84), 230 (4.56).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 447/449/451 (51/100/50) [2M+Na]<sup>+</sup>, 235/237 (86/84) [M+Na]<sup>+</sup>, 213/215 (47/48) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>ONa)<sup>+</sup> 234.94775, gef. 234.94801.

**(3*S*,4*R*)-4-Fluor-3-hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-1(2*H*)-on (249):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **247** (0.100 g, 0.75 mmol) und Selectfluor<sup>TM</sup> (0.792 g, 2.24 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (20:1)] Fluorhydrin **249** als hellbrauner Feststoff (0.032 g, 0.19 mmol, 25%) erhalten.

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f = 0.36$ .

**Schmp.:** 122 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 8.52$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, CONH), 7.32 (dd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H, NCHCHCH), 6.79 (ddd,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 3.4$  Hz, 1H, COCCH), 6.63 (dd,  $J = 0.4$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H, CHOCH), 6.30 (ddd,  $J = 1.0$  Hz,



$J = 2.8$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H, NCHCHCH), 6.23 (dt,  $J = 1.4$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 54.0$  Hz, NCHF), 5.06 (dddd,  $J = 1.9$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 3.4$  Hz,  $J = 3.4$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H, CHOH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 157.8$  (CONH), 125.3 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.6$  Hz, NCHCH), 123.1 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.2$  Hz, NCCH), 114.0 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.4$  Hz, NCHCH), 110.8 (s, NCHCH), 89.9 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 204.7$  Hz, CHF), 74.3 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 34.2$  Hz, COH).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -130.4$  (CF).

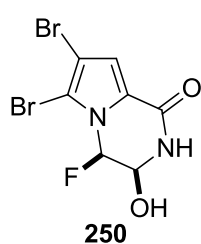
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3226$   $\text{cm}^{-1}$  (m), 2992 (w), 1743 (w), 1639 (s), 1565 (s), 1468 (m), 1447 (m), 1427 (m), 1377 (w), 1342 (w), 1305 (s), 1213 (w), 1165 (w), 1061 (s), 1023 (w), 970 (vs), 887 (w), 831 (w), 719 (vs), 595 (m), 568 (w), 533 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 268 nm (3.93), 226 (3.87).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 363 (83)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 193 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 171 (30)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_7\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na})^+$  193.03838, gef. 193.03849.

**(3S,4R)-6,7-Dibrom-4-fluor-3-hydroxy-3,4-dihydropyrrol[1,2-a]pyrazin-1(2H)-on (250):**



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **248** (0.080 g, 0.38 mmol) und Selectfluor™ (0.399 g, 1.13 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)] Fluorhydrin **250** als farbloser Feststoff (0.032 g, 0.19 mmol, 25%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.29$ .

**Schmp.:** 170 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 8.90$  (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, CONH), 7.05 (s, 1H, COCCH), 6.88 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, CHOH), 6.18 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 54.0$  Hz, NCHF), 5.15 (dddd,  $J = 2.2$  Hz,  $J_{\text{HF}} = 3.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CHOH).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 156.1$  (CONH), 125.3 (d,  $^3J = 2.4$  Hz, NCCH), 116.0 (NCCH), 108.2 (d,  $^3J = 2.9$  Hz, NCBBr), 102.2 (d,  $^4J = 1.6$  Hz, NCBBrCBBr), 88.7 (d,  $^1J = 210.9$  Hz, CHF), 73.9 (d,  $^2J = 32.3$  Hz, COH).

**$^{19}\text{F}$ -NMR** (188 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = -136.3$  (CF).

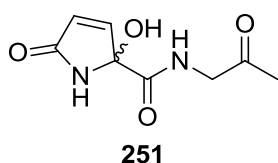
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3202\text{ cm}^{-1}$  (m), 3087 (m), 2928 (w), 2852 (w), 1647 (vs), 1564 (m), 1479 (w), 1445 (m), 1424 (m), 1398 (s), 1311 (s), 1270 (m), 1179 (w), 1127 (w), 1077 (m), 1058 (m), 1004 (s), 970 (s), 903 (w), 835 (w), 750 (vs), 647 (w), 610 (m), 547 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 281 nm (3.93), 234 (3.94), 201 (4.08).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 677/679/681 (33/49/32)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 349/351/353 (51/100/49)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 327/329/331 (7/14/7)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_7\text{H}_5\text{Br}_2\text{FN}_2\text{O}_2\text{Na})^+$  350.85735, gef. 350.85759.

### 2-Hydroxy-5-oxo-*N*-(2-oxopropyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**251**):



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **239** (0.070 g, 0.42 mmol) und Selectfluor<sup>TM</sup> (0.448 g, 1.26 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (15:1)] Hydroxypyrrolon **251** als gelblicher Feststoff (0.069 g, 0.35 mmol, 83%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f = 0.24$ .

**Schmp.**: 123 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 8.64$  (s, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 8.26 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.05 (s, 1H,  $\text{COH}$ ), 6.93 (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 6.04 (dd,  $J = 1.4$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H,  $\text{NHCOCH}$ ), 3.92 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 204.2$  ( $\text{COCH}_3$ ), 172.5 ( $\text{NHCOCH}$ ), 168.3 ( $\text{NHCCO}$ ), 149.1 ( $\text{NHCCH}$ ), 127.4 ( $\text{NHCOCH}$ ), 88.2 ( $\text{COH}$ ), 49.4 ( $\text{NHCH}_2$ ), 26.9 ( $\text{COCH}_3$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3355\text{ cm}^{-1}$  (w), 3206 (w), 3107 (w), 3066 (w), 2965 (w), 2912 (w), 2822 (w), 1720 (m), 1653 (s), 1599 (w), 1544 (m), 1525 (m), 1443 (w), 1401 (w),

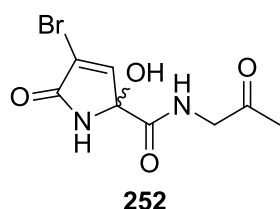
1357 (w), 1278 (w), 1256 (w), 1175 (w), 1137 (m), 1102 (m), 1079 (w), 1060 (m), 1004 (w), 949 (w), 899 (w), 801 (m), 720 (vs), 689 (s), 665 (vs), 623 (m), 604 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 203 nm (4.00).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (100)  $[2M+Na]^+$ , 221 (80)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_{10}N_2O_4Na)^+$  221.05328, gef. 221.05337.

#### 4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(2-oxopropyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**252**):



Unter Verwendung der allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 wurde ausgehend von **240** (0.030 g, 0.12 mmol) und Selectfluor™ (0.130 g, 0.37 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (20:1)  $\rightarrow$  (10:1)] Hydroxypyrrolon **252** als farbloser Feststoff (0.023 g, 0.08 mmol, 69%) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.24.

**Schmp.**: 144 °C.

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.17 (s, 1H,  $NHCOCBr$ ), 8.34 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 7.45 (s, 1H,  $COH$ ), 7.28 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 3.96 (dd,  $J$  = 5.5 Hz,  $J$  = 18.3 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 3.91 (dd,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  = 18.3 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $COCH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 204.2 ( $COCH_3$ ), 167.5 ( $NHCCO$ ), 167.0 ( $NHCOCBr$ ), 146.4 ( $NHCCH$ ), 120.3 ( $NHCOCBr$ ), 87.4 ( $COH$ ), 49.5 ( $NHCH_2$ ), 27.1 ( $COCH_3$ ).

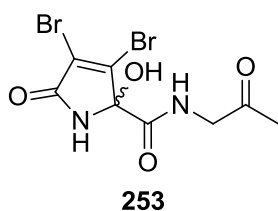
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3381  $cm^{-1}$  (w), 3349 (m), 3310 (m), 3205 (m), 3094 (w), 2918 (w), 2865 (w), 1722 (vs), 1669 (vs), 1599 (w), 1542 (m), 1412 (w), 1360 (m), 1327 (m), 1286 (m), 1257 (w), 1211 (s), 1175 (m), 1140 (s), 1070 (s), 1028 (m), 997 (m), 867 (m), 839 (w), 766 (m), 718 (m), 646 (w), 611 (m), 580 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 210 nm (4.01).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 575/577/579 (50/100/50)  $[2M+Na]^+$ , 299/301 (51/52)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_9BrN_2O_4Na)^+$  298.96379, gef. 298.96399.

**3,4-Dibrom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(2-oxopropyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**253**) und **252**:**



Unter Verwendung der modifizierten allgemeinen Arbeitsvorschrift Nr. 6 (16 h, 40 °C) wurde ausgehend von **241** (0.040 g, 0.12 mmol) und Selectfluor™ (0.131 g, 0.37 mmol) nach säulen-chromatographischer Reinigung [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (15:1)] eine untrennbare Mischung aus **253** (47%) und **252** (23%) als farbloser Feststoff (0.028 g) erhalten.

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.26.

**Verbindung 253:**

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.52 (s, 1H,  $NHCOCBr$ ), 8.49 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 7.85 (s, 1H,  $COH$ ), 3.99-3.85 (m, 2H,  $NHCH_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $COCH_3$ ).

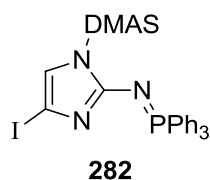
**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 204.0 ( $COCH_3$ ), 166.0 ( $NHCCO$ ), 165.2 ( $NHCOCBr$ ), 142.2 ( $NHCCBr$ ), 121.7 ( $NHCOCBr$ ), 88.7 ( $COH$ ), 49.5 ( $NHCH_2$ ), 27.0 ( $COCH_3$ ).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 733/735/737 (43/64/41)  $[2M+Na]^+$ , 377/379/381 (53/100/49)  $[M+Na]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_8Br_2N_2O_4Na)^+$  378.87226, gef. 378.87233.

#### 4 Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3

##### 4-Iod-*N,N*-dimethyl-2-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1*H*-imidazol-1-sulfonamid (**282**):



*n*BuLi (1.6 M in Hexan, 3.75 mL, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.91 mL, 6.40 mmol, 1.6 Äq.) in trockenem THF (10 mL) getropft und 15 min gerührt. Bei –78 °C wurde die LDA-Lösung zu einer Lösung von **281** (1.204 g, 4.00 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (30 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei –78 °C gerührt und Tosylazid (1.183 g, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach auftauen und 10 min rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger Pufferlösung (pH 7, 10 mL) abgebrochen. Dann wurde festes PPh<sub>3</sub> (1.574 g, 6.00 mmol, 1.5 Äq.) innerhalb von 30 min portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 24 h bei RT gerührt. Durch Filtration wurde **282** als farbloser Feststoff erhalten (1.010 g, 1.75 mmol, 44%).

**Schmp.:** 194 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.82-7.77 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.58-7.53 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.49-7.44 (m, 6H, Phenyl-CH), 6.95 (d, *J*<sub>HP</sub> = 2.4 Hz, 1H, NCHCl), 2.90 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 151.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 4.0 Hz, NCN), 133.2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 10.3 Hz, 6C, Phenyl-CH), 132.2 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CP</sub> = 2.8 Hz, 3C, Phenyl-CH), 128.6 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 102.5 Hz, 3C, Phenyl-C<sub>q</sub>), 128.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.5 Hz, 6C, Phenyl-CH), 120.0 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CP</sub> = 1.4 Hz, CHCl), 79.3 (CHCl), 39.0 (2C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

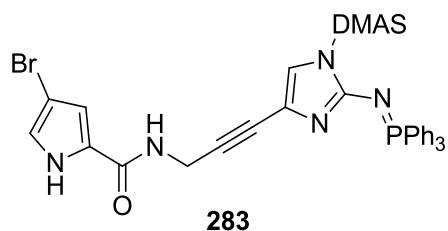
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3155 cm<sup>–1</sup> (w), 3055 (w), 2967 (w), 1576 (w), 1542 (s), 1508 (m), 1435 (m), 1371 (m), 1311 (m), 1211 (w), 1156 (m), 1140 (m), 1111 (m), 1078 (m), 1030 (w), 1008 (m), 996 (m), 969 (m), 914 (m), 750 (w), 715 (s), 689 (s), 612 (w), 580 (vs).

**UV/VIS** (MeOH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 259 nm (3.96), 225 (4.40), 204 (4.72).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 599/600/601 (32/8/2) [M+Na]<sup>+</sup>, 577/578/579 (100/27/4) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>PS)<sup>+</sup> 577.03185, gef. 577.03235.

**4-Brom-*N*-(3-(1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-2-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**283**):**



Iminophosphoran **282** (0.231 g, 0.40 mmol, 1.0 Äq.),  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$  (0.014 g, 0.02 mmol, 5 mol%) und CuI (0.008 g, 0.04 mmol, 10 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in trockenem THF (10 mL) gelöst. Dazu wurde frisch destilliertes  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.12 mL, 0.80 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde eine Lösung aus Alkin **168** (0.100 g, 0.44 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem THF (5 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 72 h wurde das Gemisch filtriert und mit EtOAc (20 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (10:1)  $\rightarrow$  (2:1)] ergab **283** als gelblichen Feststoff (0.148 g, 0.22 mmol, 50%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  (2:1)]:  $R_f = 0.34$ .

**Schmp.:**  $>105\text{ }^\circ\text{C}$  (Zers.).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 11.89$  (s, 1H,  $\text{COCNH}$ ), 8.55 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 7.78-7.73 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.69-7.56 (m, 9H, Phenyl-CH), 7.09 (d,  $J_{\text{HP}} = 2.5$  Hz, 1H,  $\text{NCHCN}$ ), 7.00 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 3.0$  Hz, 1H,  $\text{NHCHCBr}$ ), 6.86 (dd,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCCCH}$ ), 4.16 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.84 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 159.1$  ( $\text{NHCCO}$ ), 150.6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 4.2$  Hz,  $\text{NCN}$ ), 132.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 10.2$  Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 131.5 (d,  $^4J_{\text{CP}} = 9.7$  Hz, 3C, P-Phenyl-CH), 128.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 12.3$  Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 128.1 (d,  $^1J_{\text{CP}} = 102.0$  Hz, 3C, P-Phenyl- $\text{C}_q$ ), 126.3 ( $\text{NHCCCH}$ ), 121.6 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 119.6 ( $\text{NCCHN}$ ), 118.5 ( $\text{NCCHN}$ ), 111.8 ( $\text{NHCCCH}$ ), 95.0 ( $\text{NHCHCBr}$ ), 86.3 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 76.6 ( $\text{NHCH}_2\text{CC}$ ), 38.4 (2C,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.5 ( $\text{NHCH}_2$ ).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3212\text{ cm}^{-1}$  (w), 3161 (w), 3058 (w), 2965 (w), 2937 (w), 1732 (w), 1635 (w), 1563 (m), 1521 (s), 1436 (m), 1378 (m), 1313 (s), 1246 (w), 1162 (s),

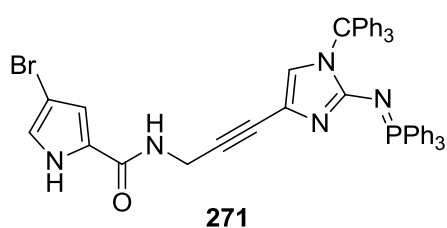
1113 (s), 1080 (m), 1010 (m), 997 (m), 967 (m), 919 (m), 827 (w), 751 (w), 718 (vs), 691 (s), 643 (w), 586 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 267 nm (3.92), 222 (4.18), 202 (4.43).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1351 (3)  $[2M+H]^+$ , 697/699 (13/13)  $[M+Na]^+$ , 675/677 (85/80)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{31}H_{29}BrN_6O_3PS)^+$  675.09373, gef. 675.09398.

**4-Brom-*N*-(3-(2-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**271**):**



Iminophosphoran **268** (1.026 g, 1.44 mmol, 1.0 Äq.),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (0.051 g, 0.07 mmol, 5 mol%) und CuI (0.027 g, 0.14 mmol, 10 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in trockenem THF (20 mL) gelöst. Dazu wurde frisch destilliertes  $iPr_2NH$  (0.41 mL, 2.88 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde eine Lösung aus Alkin **168** (0.360 g, 1.59 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 40 h wurde das Gemisch filtriert und mit EtOAc (20 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wurde mit  $NH_4Cl$ -Lösung (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $CHCl_3 \rightarrow CHCl_3/EtOAc$  (2:1)] ergab **271** als gelblichen Feststoff (0.840 g, 1.04 mmol, 72%).

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/EtOAc$  (2:1)]:  $R_f$  = 0.09.

**Schmp.:** 163 °C (Zers.).

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 11.83 (s, 1H, COCNH), 8.44 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, CONH), 7.54-7.50 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.38-7.33 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.29-7.16 (m, 21H, Phenyl-CH), 6.97 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.84 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, NHCCCH), 6.55 (d,  $J_{HP}$  = 2.6 Hz, 1H, NCCHN), 4.10 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 159.1 (NHCCO), 152.1 (NCN), 142.8 (3C, Phenyl- $\text{C}_q$ ), 132.2 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 10.2 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 131.8 (d,  $^4J_{\text{CP}}$  = 2.4 Hz, 3C, P-Phenyl-CH), 129.6 (6C, Phenyl-CH), 129.0 (d,  $^1J_{\text{CP}}$  = 103.0 Hz, 3C, P-Phenyl- $\text{C}_q$ ), 128.2 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 12.1 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 127.3 (6C, Phenyl-CH), 126.7 (3C, Phenyl-CH), 126.4 (NHCCO), 121.4 (NHCHCBr), 121.2 (NCCHN), 116.9 (NCCHN), 111.7 (NHCCO), 94.4 (NHCHCBr), 85.0 (NHCH<sub>2</sub>CC), 79.1 (NHCH<sub>2</sub>CC), 73.8 (CPh<sub>3</sub>), 28.7 (NHCH<sub>2</sub>).

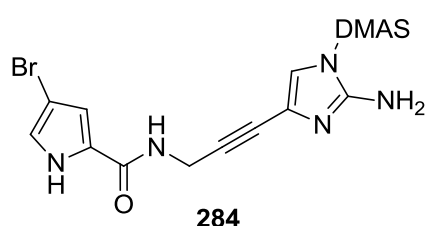
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3164  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3056 (w), 2957 (w), 2926 (w), 2858 (w), 1731 (w), 1641 (w), 1558 (w), 1513 (m), 1436 (m), 1357 (m), 1311 (w), 1237 (w), 1158 (w), 1110 (m), 1039 (w), 1028 (w), 999 (w), 920 (w), 827 (w), 717 (s), 692 (vs), 650 (s), 600 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 268 nm (4.41), 203 (5.01).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 810/812 (91/100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{BrN}_5\text{OP})^+$  810.19918, gef. 810.20006.

***N*-(3-(2-Amino-1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-yn-1-yl)-4-brom-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**284**):**



Unter Eiskühlung wurde Pyrrolcarboxamid **283** (0.037 g, 0.05 mmol, 1.0 Äq.) in TFA (0.5 mL) gelöst und mit H<sub>2</sub>O (4  $\mu\text{L}$ , ca. 8.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und weitere 40 h gerührt. Anschließend wurden

MeOH (2 mL), H<sub>2</sub>O (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (12 mL) hinzugegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)] ergab **284** als gelben Feststoff (0.011 g, 0.03 mmol, 53%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.50.

**Schmp.**: 102 °C (Zers.).



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.07 (s, 1H, NCCHN), 6.92 (d,  $J$  = 1.5 Hz, NHCH), 6.79 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, NHCCCH), 4.27 (s, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.92 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 162.1 (NHCCO), 150.4 (CNH<sub>2</sub>), 127.2 (NHCCCH), 123.1 (NHCHCBr), 121.0 (NCCHN), 118.1 (NCCHN), 113.6 (NHCCH), 97.5 (NHCHCBr), 87.7 (CH<sub>2</sub>CC), 75.9 (CH<sub>2</sub>CC), 38.9 (2C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 30.0 (NHCH<sub>2</sub>).

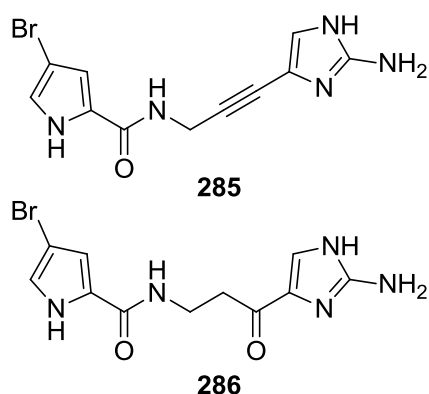
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3105 cm<sup>-1</sup> (w), 2923 (m), 2853 (m), 1632 (s), 1562 (w), 1519 (w), 1458 (w), 1422 (w), 1393 (m), 1318 (w), 1281 (w), 1173 (m), 1089 (m), 1054 (w), 972 (m), 920 (w), 829 (w), 765 (w), 726 (s), 566 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 271 nm (4.04), 227 (3.99), 202 (4.21).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 415/417 (97/100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 415.01825, gef. 415.01898.

***N*-(3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-4-brom-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**285**) und *N*-(3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-3-oxopropyl)-4-brom-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**286**):**



Pyrrolcarboxamid **271** (0.150 g, 0.19 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (1.33 mL) und 6 M HCl (0.66 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde anschließend unter Rückflusskühlung auf 90 °C erwärmt und 30 min gerührt, gefolgt von weiterem rühren bei RT für 72 h. Durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (10 mL) wurde die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wurde erst mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL)

gewaschen und dann mit *n*BuOH (3 x 10 mL) extrahiert. Die *n*BuOH-Phasen wurden vereinigt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an RP-18 Kieselgel [MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1)] lieferte entschütztes Produkt **285** als bräunliches Öl (0.022 g, 0.07 mmol, 39%), als auch hydratisiertes Produkt **286** als gelblichen Feststoff (0.024 g, 0.07 mmol, 40%).

Durch Erwärmen unter Rückflusskühlung für 30 min und direkter Aufarbeitung kann nur entschütztes Produkt **285** (0.024 g, 0.08 mmol, 42%) erhalten werden.

**Verbindung 285:**

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2)]:  $R_f = 0.09$ .

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 11.94$  (s, 1H, COCNH), 8.74 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.66 (s, 1H, NCCHNH), 7.44 (s, 2H, CNH<sub>2</sub>), 7.18 (s, 1H, NCCHNH), 7.02 (d,  $J = 1.2$  Hz, NHCHCBr), 6.90 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H, NHCCCH), 4.27 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 159.2$  (NHCCO), 147.2 (CNH<sub>2</sub>), 126.1 (NHCCCH), 121.6 (NHCHCBr), 118.8 (NCCHNH), 112.0 (NHCCCH), 108.6 (NCCHNH), 95.0 (NHCHCBr), 91.2 (CH<sub>2</sub>CC), 70.2 (CH<sub>2</sub>CC), 28.4 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3251$  cm<sup>-1</sup> (m), 3118 (m), 2957 (w), 2763 (w), 2254 (w), 2127 (w), 1681 (s), 1640 (m), 1563 (m), 1524 (m), 1449 (w), 1385 (w), 1321 (m), 1220 (w), 1127 (w), 1047 (m), 1023 (vs), 995 (vs), 919 (m), 823 (m), 761 (m), 603 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 300 nm (3.36), 267 (3.89), 202 (3.95).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 308/310 (96/100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>5</sub>O)<sup>+</sup> 308.01415, gef. 308.01462.

**Verbindung 286:**

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (3:2)]:  $R_f = 0.28$ .

**Schmp.:** 130 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.81$  (s, 1H, NCCHNH), 6.91 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, NHCHCBr), 6.76 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, NHCCCH), 3.66 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.06 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 188.8$  (CH<sub>2</sub>CO), 162.5 (NHCCO), 150.3 (CNH<sub>2</sub>), 128.6 (NCCHNH), 127.4 (NHCCCH), 122.9 (NHCHCBr), 122.7 (NCCHNH), 113.5 (NHCCCH), 97.4 (NHCHCBr), 38.9 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.1 (NHCH<sub>2</sub>).

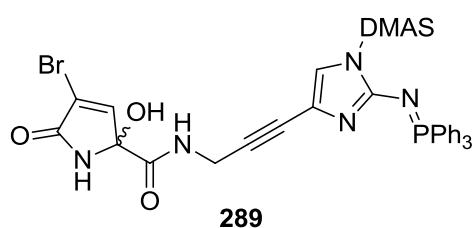
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3325$  cm<sup>-1</sup> (s), 3242 (s), 2522 (w), 1686 (m), 1636 (s), 1526 (w), 1447 (w), 1427 (w), 1329 (w), 1082 (s), 921 (w), 586 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 301 nm (3.46), 271 (3.57), 202 (3.71).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 326/328 (100/97) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. ( $C_{11}H_{13}BrN_5O_2$ )<sup>+</sup> 326.02471, gef. 326.02510.

**4-Brom-*N*-(3-(1-(*N,N*-dimethylsulfamoyl)-2-((triphenylphosphoranylidene)amino)-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**289**):**



**289**

Iminophosphan **282** (0.162 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.),  $[Pd(PPh_3)_2]Cl_2$  (0.010 g, 0.01 mmol, 5 mol%) und CuI (0.005 g, 0.03 mmol, 10 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in trockenem und entgastem THF (10 mL) gelöst. Dazu wurde frisch

destilliertes  $iPr_2NH$  (0.08 mL, 0.56 mmol, 2.0 Äq.) hinzugetropft. Anschließend wurde eine Lösung aus Hydroxypyrrolon **196** (0.080 g, 0.31 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem THF (8 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 72 h wurde das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel  $[CHCl_3/MeOH (20:1)]$  ergab **289** als gelblichen Feststoff (0.063 g, 0.09 mmol, 29%).

**DC** [Kieselgel,  $CHCl_3/MeOH (10:1)$ ]:  $R_f = 0.65$ .

**Schmp.:** 156 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 9.15$  (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H, COCNH), 8.63 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.78-7.73 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.69-7.66 (m, 3H, Phenyl-CH), 7.62-7.57 (m, 6H, Phenyl-CH), 7.31 (s, 1H, COH), 7.29 (d,  $J = 1.3$  Hz, NHCCCH), 7.08 (d,  $J_{HP} = 2.5$  Hz, 1H, NCHCN), 4.04 (dd,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 17.5$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.98 (dd,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 17.5$  Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 2.85 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 167.0$  (NHCCO), 166.6 (NHCOCBr), 150.5 (d,  $^2J_{CP} = 4.2$  Hz, NCN), 146.3 (NHCCH), 132.5 (d,  $^4J_{CP} = 2.5$  Hz, 3C, Phenyl-CH), 132.4 (d,  $^2J_{CP} = 10.2$  Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 128.9 (d,  $^3J_{CP} = 12.3$  Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 128.0 (d,  $^1J_{CP} = 102.0$  Hz, 3C, P-Phenyl-C<sub>q</sub>), 120.1 (NHCOCBr), 119.6 (NCCHN), 118.5 (NCCHN), 87.3 (COH), 85.9 (NHCH<sub>2</sub>CC), 76.3 (NHCH<sub>2</sub>CC), 38.4 (2C, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.3 (NHCH<sub>2</sub>).

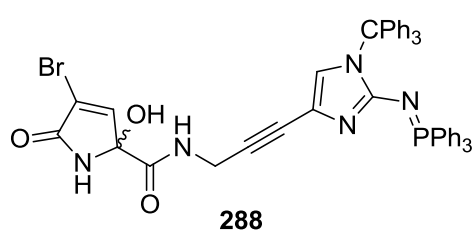
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3283 cm<sup>-1</sup> (w), 3059 (w), 2928 (w), 1725 (m), 1689 (w), 1564 (w), 1523 (s), 1436 (w), 1374 (w), 1314 (m), 1161 (m), 1113 (m), 1080 (m), 1008 (m), 997 (m), 969 (m), 849 (m), 718 (s), 691 (s), 642 (w), 586 (vs).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 261 nm (4.18), 203 (4.85).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 1437 (11) [2M+Na]<sup>+</sup>, 729/731 (92/100) [M+Na]<sup>+</sup>, 707/709 (16/15) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>PSNa)<sup>+</sup> 729.06551, gef. 729.06631.

**4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(3-(2-((triphenylphosphoranyliden)amino)-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**288**):**



**288**

Iminophosphoran **268** (0.560 g, 0.78 mmol, 1.0 Äq.), [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub> (0.028 g, 0.04 mmol, 5 mol%) und CuI (0.015 g, 0.08 mmol, 10 mol%) wurden unter Argonatmosphäre in trockenem und entgastem THF (20 mL) gelöst. Dazu wurde frisch

destilliertes *i*Pr<sub>2</sub>NH (0.33 mL, 2.36 mmol, 3.0 Äq.) hinzugetropft. Anschließend wurde eine Lösung aus Hydroxypyrrolon **196** (0.265 g, 1.02 mmol, 1.3 Äq.) in trockenem THF (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT gerührt. Nach 48 h wurde das Gemisch unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [CHCl<sub>3</sub>/MeOH (25:1)] ergab **288** als gelben Feststoff (0.208 g, 0.25 mmol, 32%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]:  $R_f$  = 0.29.

**Schmp.:** 148 °C (Zers.).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.11 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H, COCNH), 8.54 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.55-7.51 (m, 3H, P-Phenyl-CH), 7.39-7.34 (m, 6H, P-Phenyl-CH), 7.28-7.16 (m, 23H, P-Phenyl-CH, Phenyl-CH, COH, NHCCH), 6.55 (d,  $J_{\text{HP}}$  = 2.6 Hz, 1H, NHCN), 3.99 (dd,  $J$  = 6.0 Hz,  $^2J$  = 17.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.93 (dd,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 17.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 166.9 (NHCCO), 166.7 (NHCOCB $\text{r}$ ), 152.1 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 4.5 Hz, NCN), 146.3 (NHCCH), 142.8 (3C, Phenyl- $\text{C}_q$ ), 132.2 (d,  $^2J_{\text{CP}}$  = 10.2 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 131.8 (d,  $^4J_{\text{CP}}$  = 2.3 Hz, 3C, P-Phenyl-CH), 129.6 (6C, Phenyl-CH), 129.1 (d,  $^1J_{\text{CP}}$  = 102.9 Hz, 3C, P-Phenyl- $\text{C}_q$ ), 128.2 (d,  $^3J_{\text{CP}}$  = 12.2 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 127.3 (6C, Phenyl-CH), 126.7 (3C, Phenyl-CH), 121.3 (NCCHN), 120.1 (NHCOCB $\text{r}$ ), 116.9 (NCCHN), 87.3 (COH), 84.6 (NHCH $_2$ CC), 78.3 (NHCH $_2$ CC), 73.8 (CPh $_3$ ), 29.4 (NHCH $_2$ ).

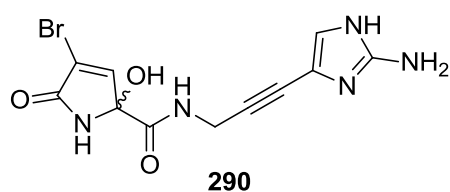
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3391  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3166 (w), 3056 (w), 2231 (w), 1724 (m), 1605 (w), 1559 (w), 1516 (s), 1436 (m), 1359 (m), 1215 (w), 1110 (s), 1028 (w), 1000 (m), 902 (w), 848 (w), 747 (m), 717 (s), 693 (vs), 650 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 261 nm (4.10), 204 (4.94).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 842/844 (51/55)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 586 (100)  $[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_2\text{O}_3]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{BrN}_5\text{O}_3\text{P})^+$  842.18902, gef. 842.19019.

***N*-(3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)prop-2-in-1-yl)-4-brom-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**290**):**



Pyrrolcarboxamid **288** (0.097 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) wurde in MeOH (5 mL) gelöst und mit 2 N HCl (1 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückflussskühlung (85 °C) 80 min erhitzt und

nach Entfernen des Ölbads 10 min weitergerührt. Das Gemisch wurde über ein RP-18 Kieselgel-Pad filtriert und mit etwas MeOH nachgewaschen. Anschließend wurde mit wässriger Phosphatpufferlösung (pH = 7) das Gemisch neutralisiert und unter vermindertem Druck komplett eingeeengt. Der Rückstand wurde zunächst in EtOH (20 mL) suspendiert, 2 h bei RT gerührt und abfiltriert. Dieser Filtrerrückstand wurde nochmals in MeOH (15 mL) suspendiert, 30 min bei RT gerührt und erneut filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigungen an RP-18 Kieselgel [MeOH/H $_2$ O (1:3)], Sephadex LH-20 [MeOH] und erneut RP-18 Kieselgel [MeOH/H $_2$ O (1:3)] lieferten entschütztes Alkin **290** als hell orange-braunen Feststoff (0.023 g, 0.07 mmol, 59%).

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) + 0.5% TFA]:  $R_f = 0.62$ .

**Schmp.:** 100 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.13$  (s, 1H, NHCC $\overline{H}$ ), 7.00 (s, 1H, NCCH $\overline{N}$ H), 4.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, NHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 169.9$  (NHCCO), 169.5 (NHCOCBr), 148.5 (CNH<sub>2</sub>), 147.2 (NHCCH), 122.2 (CBr), 119.0 (NCCH $\overline{N}$ H), 110.5 (NCCH $\overline{N}$ H), 91.8 (NHCH<sub>2</sub>CC), 88.8 (NHCCH), 70.0 (NHCH<sub>2</sub>CC), 30.6 (NHCH<sub>2</sub>).

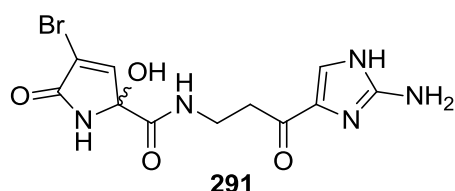
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3201$  cm<sup>-1</sup> (m), 2780 (w), 1708 (s), 1672 (vs), 1538 (m), 1402 (w), 1346 (w), 1072 (vs), 765 (m), 716 (m), 538 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 303 nm (3.36), 246 (3.70), 202 (4.04).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 340/342 (100/97) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 340.00398, gef. 340.00444.

***N*-(3-(2-Amino-1*H*-imidazol-4-yl)-3-oxopropyl)-4-brom-2-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**291**):**



Bei längeren Reaktionszeiten, sowie verschiedenen Aufarbeitungen wurde ebenfalls das an der Dreifachbindung hydratisierte Nebenprodukt **291** als gelblicher Feststoff erhalten (10-40%).

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) + 0.5% TFA]:  $R_f = 0.66$ .

**Schmp.:** 138 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 7.81$  (s, 1H, NCCH $\overline{N}$ H), 7.10 (s, 1H, NHCC $\overline{H}$ ), 3.62-3.53 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3.01 (dt,  $J = 0.9$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta = 188.7$  (CH<sub>2</sub>CO), 169.9 (NHCCO), 169.6 (NHCOCBr), 150.2 (CNH<sub>2</sub>), 147.4 (NHCCH), 128.5 (NCCH $\overline{N}$ H), 122.7 (NCCH $\overline{N}$ H), 121.9 (CBr), 88.7 (NHCCH), 38.5 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 36.5 (NHCH<sub>2</sub>).

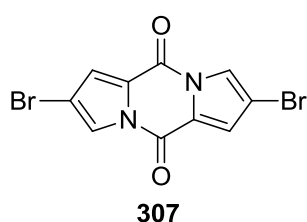
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3158  $\text{cm}^{-1}$  (m), 2795 (w), 1668 (vs), 1535 (m), 1438 (w), 1189 (s), 1138 (m), 990 (m), 862 (w), 799 (w), 766 (w), 719 (m), 600 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 277 nm (3.34), 203 (3.81).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 379/381 (31/31)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 358/360 (100/99)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_5\text{O}_4)^+$  358.01454, gef. 358.01503.

### 2,7-Dibromdipyrrol[1,2-a:1',2'-d]pyrazin-5,10-dion (**307**):



Carbonsäure **304** (0.479 g, 2.52 mmol, 2.5 Äq.) wurde in trockenem DCM (10 mL) gelöst. Oxalylchlorid (0.800 g, 6.30 mmol, 6.25 Äq.) und ein Tropfen DMF wurden hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei RT für 4 h gerührt. Anschließend wurde diese unter vermindertem Druck

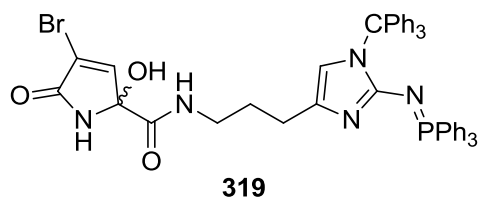
eingeeengt und in THF (10 mL) aufgenommen. Dann wurde die Reaktionsmischung bei 0 °C in ein Gemisch aus Amin **308** (0.300 g, 1.01 mmol, 1.0 Äq.) und  $\text{NEt}_3$  (0.357 g, 3.53 mmol, 3.5 Äq.) in THF (10 mL) über 20 min zugetropft. Die vereinigten Mischungen wurden langsam aufgewärmt und 16 h bei RT gerührt. Es erfolgte die Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (20 mL). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(PE/EtOAc (20:1)  $\rightarrow$  (5:1))] ergab nicht das gewünschte Amid **306**, sondern Bipyrrrol **307** als gelben Feststoff (0.387 g, 2.20 mmol, 87%).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 8.05 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 2H,  $\text{NCHCBr}$ ), 7.52 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H,  $\text{NCCH}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 149.0 (2C,  $\text{NCO}$ ), 124.8 (2C,  $\text{NCCH}$ ), 123.5 (2C,  $\text{NCCH}$ ), 123.1 (2C,  $\text{NCHCBr}$ ), 103.5 (2C,  $\text{NCHCBr}$ ).

**MS** (EI):  $m/z$  (%) = 342/344/346 (49/100/48)  $[\text{M}]^+$ , 171/173 (62/61), 64 (28).

**4-Brom-2-hydroxy-5-oxo-*N*-(3-(2-((triphenylphosphoranyliden)amino)-1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)propyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**319**):**



Unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre wurden Alkin **288** (0.138 g, 0.16 mmol, 1.0 Äq.) und Pd/C (0.035 g, 0.02 mmol, 10 mol%) in abs. Ethanol (15 mL) suspendiert. Dann wurde die Reaktionsmischung

für 18 h bei RT stark gerührt. Anschließend wurde durch Celite filtriert und mit EtOH nachgespült. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(CHCl<sub>3</sub>/MeOH (15:1))] ergab Produkt **319** als gelben Feststoff (0.082 g, 0.10 mmol, 61%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1)]: *R<sub>f</sub>* = 0.10.

**Schmp.:** 101 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.07 (s, 1H, NHCCO), 8.31 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 7.67-7.64 (m, 3H, P-Phenyl-CH), 7.49-7.45 (m, 6H, P-Phenyl-CH), 7.33-7.16 (m, 23H, P-Phenyl-CH, Phenyl-CH, COH, NHCCH), 6.53 (s, 1H, NCHCN), 2.94-2.89 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.34-2.22 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48-1.42 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.4 (NHCCO), 166.8 (NHCOCBr), 146.5 (NHCCH), 145.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 4.9 Hz, NCN), 141.1 (3C, Phenyl-C<sub>q</sub>), 133.2 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>CP</sub> = 1.9 Hz, 3C, P-Phenyl-CH), 131.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 11.0 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 129.3 (6C, Phenyl-CH), 129.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 12.8 Hz, 6C, P-Phenyl-CH), 128.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 103.4 Hz, 3C, P-Phenyl-C<sub>q</sub>), 127.9 (6C, Phenyl-CH), 127.4 (3C, Phenyl-CH), 125.5 (NCHCN), 119.9 (NHCOCBr), 113.0 (NCHCN), 87.2 (COH), 75.2 (CPh<sub>3</sub>), 37.8 (NHCH<sub>2</sub>), 28.3 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.2 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

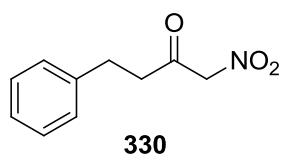
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3162 cm<sup>-1</sup> (w), 3057 (w), 2935 (w), 1726 (m), 1666 (w), 1596 (s), 1571 (m), 1489 (w), 1437 (m), 1389 (m), 1217 (w), 1186 (w), 1154 (w), 1111 (s), 1018 (m), 998 (m), 902 (w), 855 (w), 748 (m), 722 (s), 693 (vs), 646 (m), 565 (m).

**UV/VIS** (MeOH): λ<sub>max</sub> (log ε) = 259 nm (3.95), 205 (4.88).

**MS** (ESI): *m/z* (%) = 846/848 (89/100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>48</sub>H<sub>42</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>P)<sup>+</sup> 846.22031, gef. 846.21982.



**1-Nitro-4-phenylbutan-2-on (330):**

Zunächst wurde eine Lösung aus Carbonsäure **329** (0.300 g, 2.00 mmol, 1.0 Äq.) und CDI (0.389 g, 2.40 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem DMF (5 mL) erstellt, welche 2 h bei RT gerührt wurde. Parallel wurde KO<sup>t</sup>-Bu (0.336 g, 3.00 mmol, 1.5 Äq.) in trockenem DMF (5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Nitromethan (0.32 mL, 5.99 mmol, 3.0 Äq.) hinzugetropft und die Mischung langsam auf RT aufgewärmt. Nach 2 h wurde wieder auf 0 °C abgekühlt und die erste Reaktionslösung langsam zu der zweiten getropft. Diese wurde anschließend erst auf RT und dann auf 50 °C erwärmt. Nach 48 h bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser beendet und mit 2 N HCl auf pH = 2 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(PE/EtOAc (1:1))] ergab Nitroketon **330** als gelben Feststoff (0.262 g, 1.36 mmol, 68%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f = 0.60$ .

**Schmp.:** 66 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 7.31\text{--}7.16$  (m, 5H, Phenyl-CH), 5.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 2.94-2.80 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

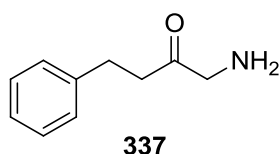
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 203.3$  (CO), 145.6 (Phenyl-C<sub>q</sub>), 133.6 (2C, *m*-Phenyl-CH), 133.5 (2C, *o*-Phenyl-CH), 131.3 (*p*-Phenyl-CH), 89.4 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 33.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3066$  cm<sup>-1</sup> (w), 3017 (w), 2963 (w), 2932 (w), 2893 (w), 1731 (m), 1603 (w), 1553 (vs), 1498 (w), 1452 (m), 1404 (m), 1386 (m), 1369 (m), 1304 (s), 1197 (m), 1145 (w), 1078 (m), 1027 (m), 918 (w), 769 (w), 746 (s), 701 (s), 665 (s), 583 (w), 541 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 329 nm (3.50), 205 (4.11).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 216 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Na)<sup>+</sup> 216.06311, gef. 216.06316.

**1-Amino-4-phenylbutan-2-on (337):**

Es wurden Eisenspäne (0.289 g, 5.18 mmol, 10.0 Äq.) in einem 5:1-Gemisch aus EtOH/konz. HCl (6 mL) vorgelegt und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Nitroketon **330** (0.100 g, 0.52 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 6 h unter Rückflusskühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 2 N NaOH auf pH = 4-5 eingestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(CHCl<sub>3</sub>/MeOH (8:1) → (5:1)] ergab Aminoketon **337** als braunes, teilweise erstarrtes Öl (0.071 g, 0.44 mmol, 84%).

**DC** [Kieselgel, CHCl<sub>3</sub>/MeOH (1:1)]:  $R_f$  = 0.16.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 7.28-7.17 (m, 5H, Phenyl-CH), 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.96-2.85 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

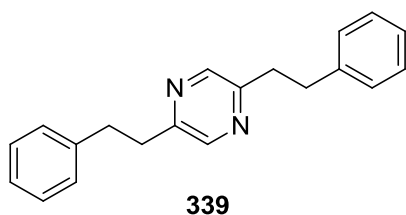
**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 203.4 (CO), 141.8 (Phenyl-C<sub>q</sub>), 129.5 (2C, *m*-Phenyl-CH), 129.4 (2C, *o*-Phenyl-CH), 127.3 (*p*-Phenyl-CH), 48.2 (CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 30.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3029 cm<sup>-1</sup> (w), 2946 (w), 1729 (m), 1668 (s), 1496 (w), 1453 (w), 1427 (w), 1177 (s), 1130 (vs), 987 (w), 836 (m), 799 (m), 748 (m), 721 (s), 698 (s), 597 (w), 558 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 278 nm (2.97), 205 (3.80).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 164 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>NO)<sup>+</sup> 164.10699, gef. 164.10712.

**2,5-Diphenethylpyrazin (339):**

Wenn bei der Aufarbeitung der Reduktion zum Amin **337** der pH-Wert neutral oder sogar basisch wurde, konnte auch Pyrazin **339** (<40%) als gelblicher Feststoff isoliert werden.

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:2)]:  $R_f = 0.90$ .

**Schmp.:** 95 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.28$  (s, 2H, NCHC), 7.29-7.16 (m, 10H, Phenyl-CH), 3.11-3.02 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.8$  (2C, NCHC), 143.6 (2C, NCHC), 140.9 (2C, Phenyl- $\text{C}_q$ ), 128.5 (4C, *m*-Phenyl-CH), 128.4 (4C, *o*-Phenyl-CH), 126.2 (2C, *p*-Phenyl-CH), 36.8 (2C, NCHC $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 35.5 (2C, NCHC $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

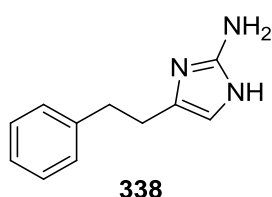
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3064$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 3012 (w), 3000 (w), 29121 (w), 2854 (w), 1721 (w), 1665 (w), 1601 (w), 1493 (m), 1478 (m), 1452 (m), 1366 (w), 1333 (w), 1266 (w), 1235 (w), 1176 (w), 1154 (w), 1118 (w), 1070 (w), 1033 (m), 911 (m), 867 (w), 744 (s), 697 (vs), 572 (w), 544 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 303 nm (3.18), 278 (3.88), 207 (4.39).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 311 (100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 289 (22)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Na})^+$  311.15187, gef. 311.15212.

#### 4-Phenethyl-1*H*-imidazol-2-amin (**338**):



Aminoketon **337** (0.020 g, 0.12 mmol, 1.0 Äq.) und Cyanamid (0.206 g, 4.90 mmol, 40.0 Äq.) wurden in EtOH (3 mL) vorgelegt. Der pH-Wert sollte bei 4-5 liegen. Die Reaktionsmischung wurde dann unter Rückfluss für 4 h erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an RP-18 Kieselgel [MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) + 0.5% TFA] ergab 2-Aminoimidazol **338** als gelbes Öl (0.021 g, 0.11 mmol, 92%).

**DC** [RP-18, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) + 0.5% TFA]:  $R_f = 0.24$ .

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.29$ -7.16 (m, 5H, Phenyl-CH), 6.38 (s, 1H, NCC $\text{H}$ NH), 2.91-2.88 (m, 2H, NC $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.80-2.77 (m, 2H, NC $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 148.6 ( $\text{NCNH}_2$ ), 141.7 (Phenyl- $\text{C}_q$ ), 129.5 (2C, *m*-Phenyl-CH), 129.4 (2C, *o*-Phenyl-CH), 128.3 ( $\text{NCCHNH}$ ), 127.4 (*p*-Phenyl-CH), 110.0 ( $\text{NCCHNH}$ ), 35.5 ( $\text{NCCH}_2\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{NCCH}_2\text{CH}_2$ ).

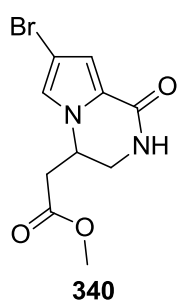
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3325  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3155 (w), 3030 (w), 2791 (w), 2321 (w), 1664 (vs), 1498 (w), 1444 (m), 1199 (s), 1181 (s), 1142 (vs), 1030 (w), 999 (w), 846 (m), 797 (m), 744 (w), 720 (s), 698 (s), 596 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 206 nm (3.86).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 188 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3)^+$  188.11822, gef. 188.11828.

**Methyl 2-(7-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrol[1,2-*a*]pyrazin-4-yl)acetat (**340**):**



Mit Pentan unter Argon gewaschenes NaH (60%, 0.260 g, 6.49 mmol, 3.0 Äq.) wurde in trockenem THF (20 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde Trimethylphosphonoacetat (1.182 g, 6.49 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Mukanadin C (**219**, 0.500 g, 2.16 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem THF (10 mL) gelöst und in die Reaktionsmischung getropft. Die Mischung wurde 18 h bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in  $\text{CHCl}_3$  und  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und die wässrige Phase mit  $\text{CHCl}_3$  (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $(\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (30:1))] ergab Methylester **340** als farbloses, zähflüssiges Öl (0.564 g, 1.96 mmol, 91%).

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (1:2)]:  $R_f$  = 0.36.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 7.03 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $\text{NCHCBr}$ ), 6.81 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H,  $\text{NCCH}$ ), 4.75-4.70 (m, 1H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 3.83 (dd,  $J$  = 4.3 Hz,  $J$  = 13.3 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (dd,  $J$  = 3.3 Hz,  $J$  = 13.3 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 2.91-2.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 172.2 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 161.9 (CONH), 125.1 (NCCO), 124.7 (NCHCBr), 116.3 (NCCH), 98.4 (NCHCBr), 52.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.2 (NCHCH $_2$ ), 45.0 (NHCH $_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

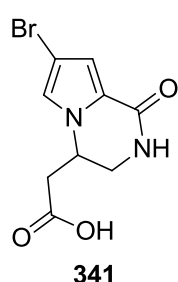
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3223  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3125 (w), 2952 (w), 2924 (w), 1730 (s), 1654 (vs), 1546 (m), 1477 (s), 1436 (m), 1394 (m), 1372 (m), 1336 (s), 1260 (m), 1199 (m), 1170 (s), 1146 (m), 1100 (w), 1080 (w), 1050 (w), 1006 (w), 986 (w), 925 (s), 821 (w), 776 (m), 750 (m), 696 (w), 599 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 277 nm (3.86), 232 (3.93), 203 (4.05).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 595/597/599 (49/100/51)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 573/575/577 (6/11/5)  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 309/311 (54/51)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 287/289 (14/14)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber. ( $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Na}$ ) $^+$  308.98452, gef. 308.98481.

## 2-(7-Brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrol[1,2-a]pyrazin-4-yl)essigsäure (**341**):



Zu einer Lösung des Methylesters **340** (0.167 g, 0.58 mmol, 1.0 Äq.) in einer 1:1 Mischung aus  $\text{H}_2\text{O}$ /THF (10 mL) wurde LiOH (0.021 g, 0.87 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt und mit 2 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5x) extrahiert und anschließend die vereinigten

organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhielt die Carbonsäure **341** ohne weitere Reinigung als farblosen Feststoff (0.150 g, 0.55 mmol, 95%).

**DC** [RP-18, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1)]:  $R_f$  = 0.71.

**Schmp.**: >240 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 12.67 (s, 1H, COOH), 7.80–7.77 (m, 1H, CONH), 7.15 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NCHCBr), 6.66 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NCCH), 4.58 (tt,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, NCHCH $_2$ ), 3.67 (ddd,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, NHCH $_2$ ), 3.35 (td,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, NHCH $_2$ ), 2.76 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 171.5 (COOH), 158.3 (CONH), 124.8 (NCCH), 122.3 (NCHCBr), 113.3 (NCCH), 95.6 (NCHCBr), 50.5 (NCHCH<sub>2</sub>), 43.2 (NHCH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>COOH).

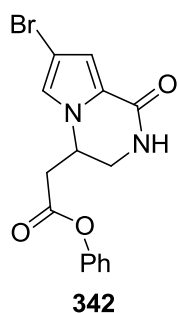
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3260  $\text{cm}^{-1}$  (w), 3172 (m), 3135 (w), 3022 (m), 2870 (m), 2756 (w), 2686 (w), 1721 (s), 1633 (vs), 1547 (m), 1477 (m), 1451 (m), 1413 (m), 1390 (m), 1347 (m), 1316 (m), 1261 (m), 1221 (s), 1204 (m), 1171 (vs), 1116 (m), 1090 (w), 1049 (m), 927 (m), 907 (m), 877 (m), 820 (w), 767 (vs), 741 (m), 657 (s), 609 (m), 594 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 277 nm (3.89), 232 (3.95), 202 (4.09).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 567/569/571 (38/71/35)  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ , 295/297 (100/98)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 273/275 (19/18)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Na})^+$  294.96887, gef. 294.96926.

#### Phenyl 2-(7-brom-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrrol[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetat (**342**):



Carbonsäure **341** (0.100 g, 0.37 mmol, 1.0 Äq.), DCC (0.083 g, 0.40 mmol, 1.1 Äq.) und DMAP (0.009 g, 0.07 mmol, 20 mol%) wurden in trockenem DCM (8 mL) suspendiert. Dann wurde eine Lösung aus Phenol (0.041 g, 0.44 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem DCM (2 mL) hinzugetropft und die Reaktionsmischung bei RT für 18 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [EtOAc] ergab Phenylester **342** als farblosen Feststoff (0.040 g, 0.11 mmol, 31%).

**DC** [Kieselgel, EtOAc]:  $R_f$  = 0.47.

**Schmp.**: 195 °C.

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 7.83 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, CONH), 7.46-7.41 (m, 2H, *m*-Phenyl-CH), 7.30-7.26 (m, 1H, *p*-Phenyl-CH), 7.23 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NCHCBr), 7.14-7.11 (m, 2H, *o*-Phenyl-CH), 6.70 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, NCCH), 4.79-4.73 (m, 1H, NCHCH<sub>2</sub>), 3.75 (ddd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>),

3.45 (ddd,  $J = 4.1$  Hz,  $J = 4.1$  Hz,  $J = 13.2$  Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.15 (dd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 16.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOPh}$ ), 3.10 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 16.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOPh}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 168.9$  (COOPh), 158.3 (CONH), 150.1 (Phenyl- $\text{C}_q$ ), 129.5 (2C, *m*-Phenyl-CH), 126.0 (*p*-Phenyl-CH), 124.9 (NCCH), 122.5 (NCHCBr), 121.6 (*o*-Phenyl-CH), 113.4 (NCCH), 95.8 (NCHCBr), 50.3 (NCHCH<sub>2</sub>), 43.3 (NHCH<sub>2</sub>), 37.0 ( $\text{CH}_2\text{COOPh}$ ).

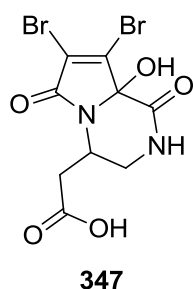
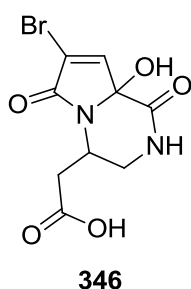
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu} = 3305$   $\text{cm}^{-1}$  (w), 3186 (w), 3074 (w), 2925 (w), 2882 (w), 1751 (s), 1671 (vs), 1590 (w), 1542 (w), 1475 (m), 1396 (m), 1386 (m), 1337 (s), 1253 (m), 1194 (s), 1162 (vs), 1143 (s), 1103 (m), 1079 (w), 1023 (w), 951 (m), 924 (m), 821 (m), 776 (s), 759 (s), 704 (s), 686 (m), 634 (w), 599 (m), 584 (m).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 276 nm (3.89), 223 (4.02), 203 (4.30).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 719/721/723 (45/87/47)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 371/373 (89/100)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{Na})^+$  371.00017, gef. 371.00054.

**2-(7-Brom-8a-hydroxy-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,8a-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-4-yl)essigsäure (346) und 2-(7,8-Dibrom-8a-hydroxy-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,8a-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-4-yl)essigsäure (347):**



Eine Lösung von Methylester **340** (0.070 g, 0.24 mmol, 1.0 Äq.) und Selectfluor (**109**, 0.259 g, 0.73 mmol, 3.0 Äq.) in einer 4:1 Mischung aus MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) wurde unter Rühren 4 h auf 40 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Vakuum eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [ $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (20:1)] ergab eine Produktmischung aus monobromiertem Methylester **344** und dibromiertem Methylester **345** als farbloses Öl (0.063 g). Das Gemisch wurde direkt in einer 1:1 Mischung aus  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (6 mL) gelöst und mit LiOH (0.007 g, 0.30 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt und dann unter vermindertem Druck etwas eingeeengt. Der wässrige Rückstand wurde mit 2 N HCl auf pH = 1 angesäuert. Säulenchromatographische Reinigung an RP-18 Kieselgel

[MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2)] lieferte monobromierte Carbonsäure **346** (0.048 g, 0.16 mmol, 66%) als farbloses Öl und dibromierte Carbonsäure **347** (0.009 g, 0.02 mmol, 20%) als farbloses erstarrtes Öl.

### Verbindung 346:

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2):  $R_f$  = 0.88.

(Mischung von 2 Diastereomeren D1 = \* und D2 = + im Verhältnis 5:1)

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 12.52 (s, 2H, COOH)\*<sup>+</sup>, 8.26 (dd,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, CONH)\*, 8.21 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, CONH)<sup>+</sup>, 7.53 (s, 1H, NCCH)\*, 7.50 (s, 1H, COH)\*, 7.48 (s, 1H, NCCH)<sup>+</sup>, 7.47 (s, 1H, COH)<sup>+</sup>, 4.15-4.07 (m, 2H, NCHCH<sub>2</sub>)\*<sup>+</sup>, 3.55-3.49 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>)\*<sup>+</sup>, 3.43-3.39 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>)\*, 3.23-3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>COOH, NHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 2.88 (dd,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 16.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH)\*, 2.63 (dd,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 16.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>COOH)<sup>+</sup>, 2.50-2.44 (m, 1H, CH<sub>2</sub>COOH)\*.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 171.8 (COOH)<sup>+</sup>, 171.6 (COOH)\*, 166.4 (CONH)\*, 165.8 (CONH)<sup>+</sup>, 164.7 (NCOCBr)\*, 164.0 (NCOCBr)<sup>+</sup>, 146.4 (NCCH)\*, 145.5 (NCCH)<sup>+</sup>, 120.2 (NCOCBr)<sup>+</sup>, 118.8 (NCOCBr)\*, 87.3 (COH)<sup>+</sup>, 86.9 (COH)\*, 47.0 (NCHCH<sub>2</sub>)\*, 46.8 (NCHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 43.4 (NHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 42.1 (NHCH<sub>2</sub>)\*, 37.1 (CH<sub>2</sub>COOH)\*, 32.3 (CH<sub>2</sub>COOH)<sup>+</sup>.

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3206 cm<sup>-1</sup> (m), 3093 (m), 2257 (w), 2128 (w), 1684 (s), 1606 (m), 1360 (m), 1254 (w), 1182 (w), 1090 (w), 1045 (m), 1023 (s), 987 (vs), 825 (m), 762 (m), 701 (w), 632 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\epsilon$ ) = 255 nm (2.70), 212 (3.73).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 327/329 (53/55) [M+Na]<sup>+</sup>, 188 (100).

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na)<sup>+</sup> 326.95871, gef. 326.95882.

### Verbindung 347:

**DC** [RP-18, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2):  $R_f$  = 0.84.

(Mischung von 2 Diastereomeren D1 = \* und D2 = + im Verhältnis 1:1)



**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 12.52 (s, 2H,  $\text{COOH}$ )<sup>++</sup>, 8.36 (dd,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 1H,  $\text{CONH}$ )<sup>+</sup>, 8.29 (t,  $J$  = 3.3 Hz, 1H,  $\text{CONH}$ )<sup>+</sup>, 7.90 (s, 1H,  $\text{COH}$ )<sup>+</sup>, 7.85 (s, 1H,  $\text{COH}$ )<sup>+</sup>, 4.17-4.09 (m, 2H,  $\text{NCHCH}_2$ )<sup>++</sup>, 3.64 (ddd,  $J$  = 3.6 Hz,  $J$  = 3.8 Hz,  $J$  = 13.2 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 3.56-3.50 (m, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 3.44 (ddd,  $J$  = 2.3 Hz,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 13.0 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 3.21 (ddd,  $J$  = 4.1 Hz,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 13.2 Hz, 1H,  $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 3.17 (dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 16.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 2.86 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 16.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 2.62 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 16.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 2.45 (dd,  $J$  = 9.6 Hz,  $J$  = 16.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 171.7 ( $\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 171.4 ( $\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 164.9 ( $\text{CONH}$ )<sup>+</sup>, 164.3 ( $\text{CONH}$ )<sup>+</sup>, 163.4/163.0 ( $\text{NCOCBr}$ )<sup>++</sup>, 142.9 ( $\text{NCCBr}$ )<sup>+</sup>, 141.8 ( $\text{NCCBr}$ )<sup>+</sup>, 122.5/121.2 ( $\text{NCOCBr}$ )<sup>++</sup>, 87.3 ( $\text{COH}$ )<sup>+</sup>, 87.0 ( $\text{COH}$ )<sup>+</sup>, 47.8 (2C,  $\text{NCHCH}_2$ )<sup>++</sup>, 42.5 ( $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 41.5 ( $\text{NHCH}_2$ )<sup>+</sup>, 37.3 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>, 32.5 ( $\text{CH}_2\text{COOH}$ )<sup>+</sup>.

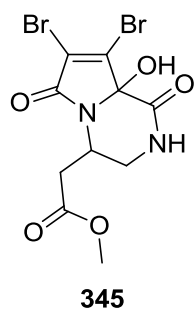
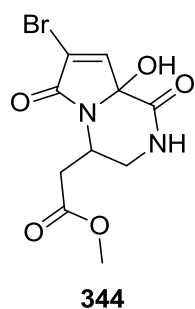
**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3217  $\text{cm}^{-1}$  (w), 2944 (w), 2760 (w), 2482 (w), 2256 (w), 1713 (s), 1679 (vs), 1606 (w), 1413 (w), 1358 (m), 1309 (m), 1191 (m), 1095 (w), 1043 (m), 1021 (s), 982 (vs), 827 (m), 795 (m), 760 (m), 731 (m), 702 (m), 592 (w), 559 (w).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \varepsilon$ ) = 244 nm (3.58), 214 (3.72), 202 (3.75).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 789/791/793 (25/37/24)  $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ , 405/407/409 (53/100/50)  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber. ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ )<sup>+</sup> 406.86717, gef. 406.86727.

**Methyl-2-(7-brom-8a-hydroxy-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetat (344) und Methyl-2-(7,8-Dibrom-8a-hydroxy-1,6-dioxo-1,2,3,4,6,8a-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-4-yl)acetat (345):**



Nach der Oxidation des Methylesters **340** mit Selectfluor konnte das erhaltene Produktgemisch aus monobromiertem Methylester **344** und dibromiertem Methylester **345** massenspektrometrisch und durch NMR-Spektroskopie analysiert werden.

**DC** [Kieselgel,  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1)]:  $R_f$  = 0.22.

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 817/819/821 (9/13/8)  $[2M+Na]^+$  (**345**), 659/661/663 (12/27/11)  $[2M+Na]^+$  (**344**), 419/421/423 (39/77/36)  $[M+Na]^+$  (**345**), 341/343 (100/96)  $[M+Na]^+$  (**344**).

#### Verbindung 344:

(Mischung von 2 Diastereomeren D1 = \* und D2 = +)

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 7.38 (s, 1H,  $NCCH$ )\*, 7.36 (s, 1H,  $NCCH$ )<sup>+</sup>, 4.39-4.32 (m, 2H,  $NCHCH_2$ )<sup>++</sup>, 3.70 (s, 6H,  $OCH_3$ )<sup>++</sup>, 3.66 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )\*, 3.68-3.64 (m, 1H,  $NHCH_2$ )<sup>+</sup>, 3.60 (dd,  $J$  = 9.4 Hz,  $J$  = 13.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )<sup>+</sup>, 3.57 (dd,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 13.2 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )\*, 3.01 (dd,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )\*, 2.98 (dd,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 15.9 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )<sup>+</sup>, 2.68 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 16.1 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )\*, 2.65 (dd,  $J$  = 8.5 Hz,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )<sup>+</sup>.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 172.4 ( $COOCH_3$ )\*, 172.3 ( $COOCH_3$ )<sup>+</sup>, 169.3 ( $CONH$ )\*, 167.7 ( $CONH$ )<sup>+</sup>, 167.1 ( $NCOCBr$ )\*, 166.5 ( $NCOCBr$ )<sup>+</sup>, 146.8 ( $NCCH$ )\*, 145.9 ( $NCCH$ )<sup>+</sup>, 121.0 ( $NCOCBr$ )\*, 119.5 ( $NCOCBr$ )<sup>+</sup>, 88.7 ( $COH$ )<sup>+</sup>, 88.5 ( $COH$ )\*, 52.5 ( $OCH_3$ )<sup>+</sup>, 52.4 ( $OCH_3$ )\*, 49.4 ( $NCHCH_2$ )<sup>+</sup>, 48.6 ( $NCHCH_2$ )\*, 43.8 ( $NHCH_2$ )\*, 43.2 ( $NHCH_2$ )<sup>+</sup>, 38.4 ( $CH_2COOCH_3$ )<sup>+</sup>, 38.1 ( $CH_2COOCH_3$ )\*.

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_{10}H_{11}BrN_2O_5Na)^+$  340.97435, gef. 340.97467.

#### Verbindung 345:

(Mischung von 2 Diastereomeren D1 = \* und D2 = +)

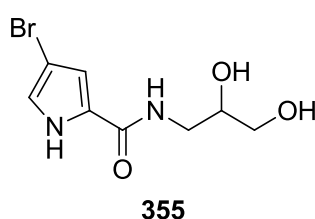
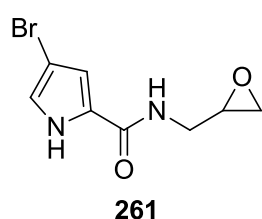
**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 4.35-4.27 (m, 2H,  $NCHCH_2$ )<sup>++</sup>, 3.80 (dd,  $J$  = 4.0 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )\*, 3.74 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )<sup>+</sup>, 3.68/3.67 (s, 6H,  $OCH_3$ )<sup>++</sup>, 3.38 (dd,  $J$  = 6.1 Hz,  $J$  = 13.1 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )\*, 3.37 (dd,  $J$  = 6.8 Hz,  $J$  = 12.9 Hz, 1H,  $NHCH_2$ )<sup>+</sup>, 3.31-3.27 (m, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )<sup>+</sup>, 3.25 (dd,  $J$  = 5.4 Hz,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )\*, 2.93 (dd,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 16.5 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )\*, 2.92 (dd,  $J$  = 7.6 Hz,  $J$  = 16.6 Hz, 1H,  $CH_2COOCH_3$ )<sup>+</sup>.

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 172.7 ( $COOCH_3$ )\*, 172.6 ( $COOCH_3$ )<sup>+</sup>, 168.8 ( $CONH$ )<sup>+</sup>, 167.1 ( $CONH$ )\*, 165.8 ( $NCOCBr$ )<sup>+</sup>, 165.5 ( $NCOCBr$ )\*, 143.8/142.8 ( $NCCBr$ )<sup>++</sup>, 124.0/122.8 ( $NCOCBr$ )<sup>++</sup>, 89.1/89.0 ( $COH$ )<sup>++</sup>, 52.5/52.4 ( $OCH_3$ )<sup>++</sup>, 49.8

(NHCHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 48.6 (NHCHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 45.3 (NHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 44.5 (NHCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 34.0 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>, 33.7 (CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na)<sup>+</sup> 420.88282, gef. 420.88303.

**4-Brom-*N*-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (261) und 4-Brom-*N*-(2,3-dihydroxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (355):**



Eine Lösung von Allylamid **166** (0.400 g, 1.75 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DCM (10 mL) wurde bei 0 °C mit einer Lösung aus *m*CPBA (0.603 g, 3.49 mmol, 2.0 Äq.) in

trockenem DCM (6 mL) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung über Nacht langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(PE/EtOAc (3:1) → (1:1))] ergab Epoxid **261** als farblosen Feststoff (0.043 g, 0.18 mmol, 10%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]: *R*<sub>f</sub> = 0.24.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 11.85 (s, 1H, NHCHCBr), 8.31 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.99 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.88 (dd, *J* = 1.6 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H, NHCC<sub>H</sub>), 3.48 (ddd, *J* = 3.9 Hz, *J* = 5.8 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.27 (ddd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 5.7 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.06 (dddd, *J* = 2.7 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.72 (dd, *J* = 4.1 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 2.54 (dd, *J* = 2.6 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 159.8 (NHCCO), 126.6 (NHCC<sub>H</sub>), 121.4 (NHCHCBr), 111.7 (NHCC<sub>H</sub>), 94.9 (NHCHCBr), 50.3 (NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 44.8 (NHCH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 40.5 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3382 (m), 3213 (m), 3129 (m), 3080 (w), 2994 (w), 2932 (w), 2867 (w), 1637 (s), 1563 (s), 1524 (s), 1426 (m), 1386 (m), 1339 (m), 1307 (m), 1266 (m), 1244 (w), 1222 (m), 1176 (w), 1128 (m), 1025 (w), 992 (m), 940 (w), 919 (s), 905 (m), 849 (m), 816 (m), 773 (s), 735 (s), 632 (w), 601 (vs), 546 (s).

**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\max}$  (log  $\varepsilon$ ) = 269 nm (3.99), 233 (3.69), 202 (3.88).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 267/269 (100/95)  $[M+Na]^+$ , 245/247 (96/97)  $[M+H]^+$ .

**HRMS** (ESI): ber.  $(C_8H_9BrN_2O_2Na)^+$  266.97396, gef. 266.97414.

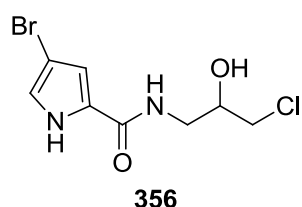
Durch Luftfeuchtigkeit und bereits durch enthaltenes  $H_2O$  in deuteriertem Methanol hydrolysiert das Epoxid **261** teilweise zum Diol **355**.

#### Verbindung **355**:

**$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 6.92 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $NHCHCBr$ ), 6.74 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H,  $NHCCH$ ), 4.78 (dddd,  $J$  = 3.5 Hz,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 9.8 Hz, 1H,  $NHCH_2CHCH_2$ ), 3.98 (dd,  $J$  = 9.8 Hz,  $J$  = 14.1 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 3.76 (dd,  $J$  = 3.4 Hz,  $J$  = 12.2 Hz, 1H,  $NHCH_2CHCH_2$ ), 3.75 (dd,  $J$  = 7.5 Hz,  $J$  = 14.4 Hz, 1H,  $NHCH_2$ ), 3.62 (dd,  $J$  = 5.3 Hz,  $J$  = 12.3 Hz, 1H,  $NHCH_2CHCH_2$ ).

**$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  = 159.9 ( $NHCCO$ ), 123.2 ( $NHCHCBr$ ), 121.5 ( $NHCCH$ ), 115.6 ( $NHCCH$ ), 97.9 ( $NHCHCBr$ ), 82.0 ( $NHCH_2CHCH_2$ ), 64.0 ( $NHCH_2CHCH_2$ ), 56.1 ( $NHCH_2$ ).

#### 4-Brom-*N*-(3-chlor-2-hydroxypropyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**356**):



Epoxid **261** (0.017 g, 0.07 mmol, 1.0 Äq.) und  $AlCl_3$  (0.018 g, 0.14 mmol, 2.0 Äq.) wurden in trockenem DCM (5 mL) gelöst und bei RT für 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt.

Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel [(PE/EtOAc (1:1))] ergab Chlorhydrin **356** als gelblichen Feststoff (0.008 g, 0.03 mmol, 41%).

**DC** [Kieselgel, PE/EtOAc (1:1)]:  $R_f$  = 0.31.

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 11.83 (s, 1H, NHCHCBr), 8.14 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 6.98 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, NHCHCBr), 6.89 (dd,  $J$  = 1.6 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, NHCCH), 5.39 (s, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.81 (dddd,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH), 3.63 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>Cl), 3.53 (dd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 11.2 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>Cl), 3.33 (dd,  $J$  = 5.6 Hz,  $J$  = 11.6 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 3.23 (ddd,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 5.9 Hz,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, NHCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR** (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 159.9 (NHCCO), 126.7 (NHCCH), 121.2 (NHCHCBr), 111.7 (NHCCH), 94.9 (NHCHCBr), 69.3 (CH<sub>2</sub>CHOH), 48.0 (CHCH<sub>2</sub>Cl), 42.5 (NHCH<sub>2</sub>).

**IR** (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3374 cm<sup>-1</sup> (m), 3181 (m), 3076 (w), 2951 (w), 1627 (vs), 1562 (s), 1522 (vs), 1414 (w), 1379 (m), 1342 (m), 1323 (m), 1301 (m), 1223 (m), 1200 (w), 1136 (m), 1091 (s), 1073 (m), 1025 (w), 951 (w), 920 (s), 863 (m), 815 (m), 769 (s), 690 (s), 643 (w), 598 (vs).

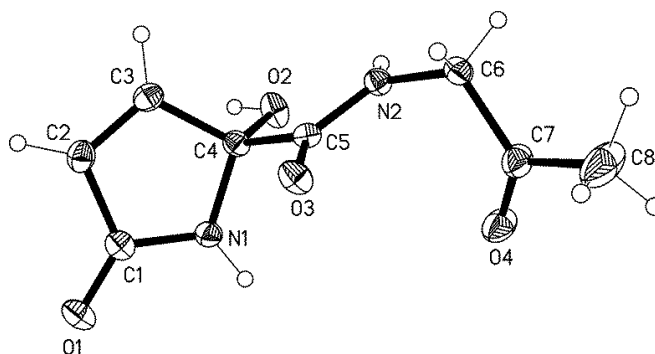
**UV/VIS** (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 268 nm (4.04), 232 (3.75), 221 (3.75), 201 (3.93).

**MS** (ESI):  $m/z$  (%) = 585/587 (18/16) [2M+Na]<sup>+</sup>, 303/305/307 (75/100/26) [M+Na]<sup>+</sup>, 245/247 (63/61) [M+H-HCl]<sup>+</sup>.

**HRMS** (ESI): ber. (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na)<sup>+</sup> 302.95064, gef. 302.95107.

## V. Kristallographischer Anhang

### 1. Kristallstrukturdaten von 251



Empirische Formel:  $C_8H_{10}N_2O_4$  / Molmasse: 198.18 / Temperatur: 100(2) K / Wellenlänge: 1.54184 Å / Kristallsystem: Monoklin / Raumgruppe:  $P2_1/c$  / Zellabmessung:  $a = 10.3829(3)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 8.9244(2)$  Å,  $\beta = 92.924(3)^\circ$ ,  $c = 10.0135(3)$  Å,  $\gamma = 90^\circ$  / Volumen: 926.66(4) Å<sup>3</sup> / Z: 4 / Berechnete Dichte: 1.421 Mg/m<sup>3</sup> / Absorptionskoeffizient: 0.988 mm<sup>-1</sup> / F(000): 416 / Kristallabmessungen: 0.20 x 0.15 x 0.10 mm<sup>3</sup> / Thetabereich: 4.26 bis 77.05° / Gemessene Indices: -13 ≤ h ≤ 13, -11 ≤ k ≤ 11, -12 ≤ l ≤ 12 / Gemessene Reflexe: 16333 / Unabhängige Reflexe: 1949 / [R(int) = 0.0235] / Vollständigkeit des Datensatzes bis Thetabereich = 75.00°: 100.0% / Absorptionskorrektur: Semiempirisch aus Äquivalenten / Max. und min. Transmission: 1.00000 und 0.85386 / Verfeinerungsmethode: Volle-Matrix-kleinste-Quadrate auf F<sup>2</sup> / Daten-Einschränkungen-Parameter: 1949 / 13 / 157 / Güte der Passung auf F<sup>2</sup>: 1.042 / Finale R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]: R1 = 0.0424, wR2 = 0.1097 / R Indices (alle Daten): R1 = 0.0431, wR2 = 0.1104 / Größter Unterschied von Peak und Loch: 0.525 und -0.404 e.Å<sup>-3</sup>

Tabelle 7: Atomkoordinaten (x 10<sup>4</sup>) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>). U(eq) ist als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten Tensors U<sub>ij</sub> definiert.

	x	y	z	U(eq)
C(5)	3208.3(12)	7632.6(14)	4451.6(13)	15.8(3)
C(6)	4942.1(13)	8656.0(15)	3231.8(13)	18.6(3)
C(7)	6055.2(14)	7683.8(17)	3754.4(16)	24.6(3)
C(8)	7333.0(17)	8455(2)	3954(3)	51.8(6)
N(2)	3710.7(11)	7914.4(13)	3279.8(11)	16.7(3)
O(2)	1763.7(10)	6150.4(12)	3082.2(9)	23.1(3)
O(3)	3678.5(10)	8068.6(11)	5538.5(9)	21.3(2)
O(4)	5910.4(10)	6373.8(12)	4023.7(12)	29.0(3)

C(4)	1927.7(12)	6746.2(15)	4376.8(12)	16.7(3)
C(1)	970.7(18)	5786(4)	6251(2)	18.0(4)
C(2)	259(3)	7160(4)	5806(4)	20.5(5)
C(3)	806(2)	7729(2)	4751(3)	19.5(6)
N(1)	1930(3)	5604(4)	5406(4)	18.0(4)
O(1)	741.1(10)	4945.8(12)	7194.8(9)	20.5(3)
C(1')	300(60)	6940(90)	5910(70)	9(5)
C(2')	1200(50)	5720(70)	6300(50)	9(5)
C(3')	2080(80)	5510(90)	5420(80)	9(5)
N(1')	730(40)	7470(50)	4750(50)	9(5)
O(1')	-742(16)	7300(20)	6420(17)	9(5)

Tabelle 8: Bindungslängen [Å] und -winkel [°].

C(5)-O(3)	1.2330(16)	N(2)-C(6)-C(7)	124.24(12)
C(5)-N(2)	1.3322(17)	O(4)-C(7)-C(8)	122.20(14)
C(5)-C(4)	1.5457(18)	O(4)-C(7)-C(6)	121.87(13)
C(6)-N(2)	1.4427(17)	C(8)-C(7)-C(6)	115.91(13)
C(6)-C(7)	1.5168(19)	C(5)-N(2)-C(6)	120.23(11)
C(7)-O(4)	1.2109(19)	O(2)-C(4)-N(1)	112.7(2)
C(7)-C(8)	1.499(2)	O(2)-C(4)-C(3)	112.82(15)
O(2)-C(4)	1.4035(15)	N(1)-C(4)-C(3)	101.79(12)
C(4)-N(1)	1.450(2)	O(2)-C(4)-C(5)	107.59(10)
C(4)-C(3)	1.520(2)	N(1)-C(4)-C(5)	110.8(2)
C(1)-O(1)	1.239(2)	C(3)-C(4)-C(5)	111.13(14)
C(1)-N(1)	1.349(2)	O(1)-C(1)-N(1)	125.6(2)
C(1)-C(2)	1.488(2)	O(1)-C(1)-C(2)	127.98(18)
C(2)-C(3)	1.326(2)	N(1)-C(1)-C(2)	106.42(16)
O(3)-C(5)-N(2)	124.24(12)	C(3)-C(2)-C(1)	109.14(15)
O(3)-C(5)-C(4)	120.34(11)	C(2)-C(3)-C(4)	109.87(15)
N(2)-C(5)-C(4)	115.37(11)	C(1)-N(1)-C(4)	112.74(15)

Tabelle 9: Torsionswinkel [°].

N(2)-C(6)-C(7)-O(4)	8.2(2)	O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.4(3)
N(2)-C(6)-C(7)-C(8)	-170.10(16)	N(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.3(5)
O(3)-C(5)-N(2)-C(6)	5.9(2)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.4(4)
C(4)-C(5)-N(2)-C(6)	-176.33(11)	O(2)-C(4)-C(3)-C(2)	119.2(3)
C(7)-C(6)-N(2)-C(5)	69.35(16)	N(1)-C(4)-C(3)-C(2)	-1.9(4)
O(3)-C(5)-C(4)-O(2)	-168.52(12)	C(5)-C(4)-C(3)-C(2)	-119.9(3)
N(2)-C(5)-C(4)-O(2)	13.64(16)	O(1)-C(1)-N(1)-C(4)	178.2(3)
O(3)-C(5)-C(4)-N(1)	-44.9(2)	C(2)-C(1)-N(1)-C(4)	-1.0(5)
N(2)-C(5)-C(4)-N(1)	137.25(18)	O(2)-C(4)-N(1)-C(1)	-119.4(4)
O(3)-C(5)-C(4)-C(3)	67.51(18)	C(3)-C(4)-N(1)-C(1)	1.8(4)
N(2)-C(5)-C(4)-C(3)	-110.33(16)	C(5)-C(4)-N(1)-C(1)	120.0(4)

Tabelle 10: Wasserstoffbrückenbindungen [ $\text{\AA}$  und  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N(1)-H(01)...O(4)#1	0.86(2)	2.03(2)	2.888(2)	176(2)
N(2)-H(02)...O(2)	0.89(2)	2.13(2)	2.5619(15)	108.9(15)
N(2)-H(02)...O(3)#2	0.89(2)	2.11(2)	2.8803(15)	144.3(17)
O(2)-H(03)...O(1)#3	0.90(2)	1.88(2)	2.7793(14)	179(2)
C(3)-H(3)...O(1)#2	0.95	2.48	3.293(2)	143.3
C(8)-H(8B)...O(2)#4	0.98	2.37	3.319(2)	161.7
C(6)-H(6A)...O(3)#5	0.99	2.62	3.4543(17)	142.1

Symmetrie-Transformationen die verwendet werden, um äquivalente Atome zu erzeugen:

#1  $-x+1, -y+1, -z+1$

#2  $x, -y+3/2, z-1/2$

#3  $-x, -y+1, -z+1$

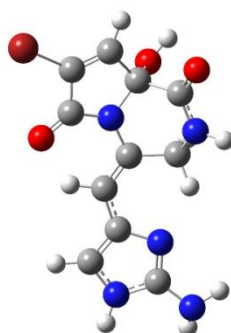
#4  $-x+1, y+1/2, -z+1/2$

#5  $-x+1, -y+2, -z+1$



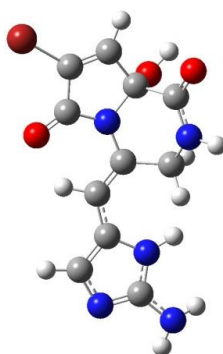
## VI. Computerchemischer Anhang

### 1. Elektronische Anregungen berechnet für Abbildung 26

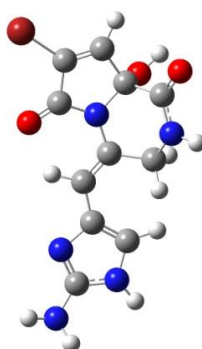


#### 37-Ia

```
1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
4-May-2014\0\#\# td=(singlets,nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(
solvent=acetonitrile) geom=connectivity\OxolaMeCN_ECD\0,1\C,0,1.3339
06,-0.850255,0.061748\C,0,2.719996,-0.283404,0.066186\C,0,2.694349,1.0
20237,0.287365\C,0,1.263254,1.450902,0.499524\N,0,0.50001,0.222238,0.3
22703\O,0,1.012664,-2.000817,-0.149323\Br,0,4.210447,-1.400472,-0.2197
95\H,0,3.511671,1.717216,0.349944\C,0,0.805775,2.537767,-0.497725\O,0,
1.035692,1.915765,1.827742\H,0,1.477988,2.767282,1.934577\O,0,1.598264
,3.323463,-0.998082\N,0,-0.519227,2.518993,-0.712224\H,0,-0.902277,3.2
55549,-1.284883\C,0,-1.434807,1.683895,0.068008\H,0,-2.398599,1.656375
,-0.424079\H,0,-1.582602,2.125497,1.057573\C,0,-0.911468,0.274105,0.21
0627\C,0,-1.674416,-0.832953,0.25046\H,0,-1.165111,-1.773416,0.39128\C
,0,-3.110555,-0.946163,0.111601\C,0,-3.801723,-2.1322,0.133216\N,0,-4.
006824,0.111114,-0.056092\C,0,-5.196338,-0.440774,-0.141474\N,0,-5.131
538,-1.797504,-0.032249\H,0,-5.90365,-2.44003,-0.082709\H,0,-3.478206,
-3.150053,0.250125\N,0,-6.377704,0.230417,-0.393981\H,0,-7.187576,-0.1
51803,0.07295\H,0,-6.291112,1.218867,-0.208952\\Version=EM64L-G09RevA.
02\State=1-A\HF=-3499.0676741\RMSD=7.423e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]
\\@
```

**37-Ib**

```
1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
7-Aug-2014\0\#\# td=(nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(solvent=a
cetonitrile) geom=connectivity\\Oxola_Tauto_MeCNECD_6311\\0,1\C,0,1.33
1446,-0.846915,0.00251\C,0,2.719823,-0.293655,0.098865\C,0,2.692714,1.
006452,0.342338\C,0,1.255421,1.447021,0.477497\N,0,0.495693,0.230151,0
.23387\O,0,1.008819,-1.989503,-0.246136\Br,0,4.214034,-1.419589,-0.120
038\H,0,3.511442,1.694095,0.463132\C,0,0.861471,2.54922,-0.526786\O,0,
0.945579,1.89429,1.794131\H,0,1.39426,2.735547,1.946931\O,0,1.676252,3
.351628,-0.956159\N,0,-0.446529,2.527117,-0.83943\H,0,-0.78829,3.28051
,-1.416652\C,0,-1.423674,1.694184,-0.139512\H,0,-2.307862,1.650844,-0.
768137\H,0,-1.697579,2.16471,0.809394\C,0,-0.909614,0.290082,0.091031\
C,0,-1.679824,-0.813022,0.156797\H,0,-1.167124,-1.752346,0.295009\C,0,
-3.106118,-0.956006,0.042084\C,0,-3.822537,-2.115521,-0.144298\N,0,-4.
092574,0.037563,0.112096\C,0,-5.301169,-0.576554,-0.010704\N,0,-5.1763
,-1.879641,-0.182647\H,0,-3.419677,-3.108377,-0.257407\N,0,-6.492915,0
.117137,-0.03682\H,0,-7.283674,-0.492114,0.111574\H,0,-6.535405,0.9220
52,0.571301\H,0,-3.961737,1.001383,0.363112\\Version=EM64L-G09RevA.02\
State=1-A\HF=-3499.0637299\RMSD=8.355e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\@
```

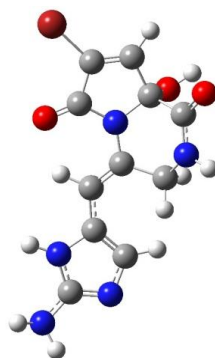
**37-IIa**

```
1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
4-May-2014\0\#\# td=(singlets,nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(
solvent=acetonitrile) geom=connectivity\\OxolbMeCN_ECD\\0,1\C,0,1.2186
84,-0.84699,0.029471\C,0,2.66462,-0.459366,0.089833\C,0,2.795634,0.838
```

```

654,0.309473\C,0,1.422777,1.449068,0.459258\N,0,0.521235,0.326825,0.25
2922\O,0,0.758776,-1.946631,-0.189359\Br,0,4.010166,-1.759507,-0.13396
9\H,0,3.691709,1.427033,0.403486\C,0,1.146636,2.573398,-0.559299\O,0,1
.192088,1.95379,1.771282\H,0,1.734809,2.742403,1.895967\O,0,2.044849,3
.275265,-1.000039\N,0,-0.155753,2.693102,-0.870345\H,0,-0.40916,3.4713
,-1.460267\C,0,-1.224446,1.986879,-0.165504\H,0,-2.107371,2.002261,-0.
8007\H,0,-1.474716,2.515467,0.759202\C,0,-0.867591,0.550578,0.129071\C
,0,-1.772421,-0.434277,0.261602\H,0,-1.404246,-1.430841,0.447354\C,0,-
3.214489,-0.345763,0.146483\C,0,-4.084585,0.716091,0.232614\N,0,-3.939
085,-1.523807,-0.054385\C,0,-5.201517,-1.16585,-0.090695\N,0,-5.348134
,0.177902,0.077362\H,0,-6.216156,0.682748,0.135201\H,0,-3.949835,1.761
72,0.431237\N,0,-6.282266,-2.022718,-0.198112\H,0,-7.05465,-1.654944,-
0.735057\H,0,-6.003691,-2.927436,-0.548529\\Version=EM64L-G09RevA.02\S
tate=1-A\HF=-3499.0656366\RMSD=4.594e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\\@

```



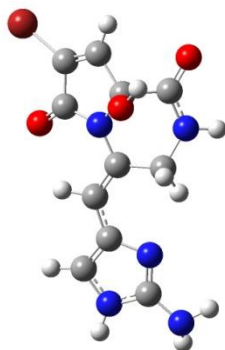
### 37-IIb

```

1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
7-Aug-2014\0\\# td=(nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(solvent=a
cetonitrile) geom=connectivity\\Oxolb_Tauto_MeCNECD_6311\\0,1\C,0,1.21
6434,-0.844997,0.039505\C,0,2.662532,-0.45941,0.088787\C,0,2.796522,0.
84065,0.295861\C,0,1.425688,1.454423,0.450165\N,0,0.521504,0.331581,0.
254816\O,0,0.75105,-1.945573,-0.16579\Br,0,4.004975,-1.763189,-0.13077
9\H,0,3.694203,1.428094,0.379678\C,0,1.143181,2.574769,-0.571407\O,0,1
.203226,1.9641,1.761365\H,0,1.746965,2.752928,1.880197\O,0,2.039393,3.
271153,-1.024318\N,0,-0.162195,2.697657,-0.868617\H,0,-0.420593,3.4739
66,-1.45885\C,0,-1.224037,1.99314,-0.151443\H,0,-2.116983,2.012778,-0.
772426\H,0,-1.459638,2.518715,0.778713\C,0,-0.864856,0.556068,0.130604
\C,0,-1.772083,-0.430914,0.255499\H,0,-1.394419,-1.425505,0.438961\C,0
,-3.205245,-0.310859,0.153872\C,0,-4.125545,0.708462,0.275702\N,0,-3.9
95718,-1.444256,-0.067873\C,0,-5.293795,-1.0516,-0.087556\N,0,-5.41377
1,0.247039,0.121566\H,0,-3.93893,1.742487,0.505278\N,0,-6.344619,-1.93
6331,-0.224904\H,0,-7.201745,-1.464059,-0.471492\H,0,-6.167727,-2.7137
72,-0.844389\H,0,-3.653805,-2.37969,-0.210909\\Version=EM64L-G09RevA.0

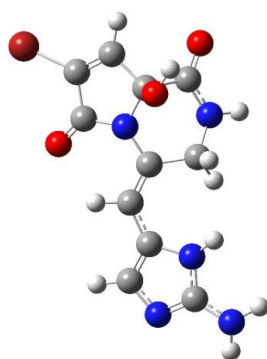
```

2\State=1-A\HF=-3499.0662288\RMSD=8.332e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\  
 \@



### 37-IIIa

1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1  
 5-May-2014\0\#\# td=(singlets,nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(  
 solvent=acetonitrile) geom=connectivity\Oxo2aMeCN\_ECD\0,1\C,0,-1.332  
 223,-0.850038,0.062382\C,0,-2.719189,-0.285278,0.062422\C,0,-2.696157,  
 1.018145,0.285242\C,0,-1.266439,1.450721,0.50283\N,0,-0.500819,0.22335  
 6,0.327833\O,0,-1.008472,-1.999819,-0.149033\Br,0,-4.20679,-1.404245,-  
 0.23056\H,0,-3.514603,1.713996,0.345744\C,0,-0.80739,2.539379,-0.49173  
 8\O,0,-1.044058,1.914882,1.832137\H,0,-1.488413,2.765419,1.938232\O,0,  
 -1.599406,3.32508,-0.992795\N,0,0.518165,2.522229,-0.703296\H,0,0.9016  
 79,3.260957,-1.272865\C,0,1.432676,1.687754,0.079036\H,0,1.576381,2.12  
 8773,1.069459\H,0,2.3979,1.661397,-0.410467\C,0,0.910862,0.277321,0.21  
 9259\C,0,1.675144,-0.828648,0.262073\H,0,1.166657,-1.769229,0.405043\C  
 ,0,3.111518,-0.941975,0.125144\C,0,3.803105,-2.127255,0.165827\N,0,4.0  
 05619,0.111063,-0.077523\C,0,5.195351,-0.441732,-0.152671\N,0,5.131908  
 ,-1.795737,-0.012355\H,0,5.91053,-2.431919,0.011501\H,0,3.478763,-3.14  
 3998,0.289988\N,0,6.393467,0.238197,-0.267651\H,0,7.088487,-0.228429,-  
 0.832934\H,0,6.253815,1.18634,-0.584474\Version=EM64L-G09RevA.02\Stat  
 e=1-A\HF=-3499.0676786\RMSD=7.171e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\@



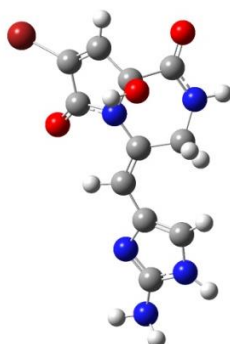
### 37-IIIb

1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1

```

7-Aug-2014\0\#\# td=(nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(solvent=a
cetonitrile) geom=connectivity\Oxo2a_Tauto_MeCNECD_6311\0,1\C,0,-1.3
33221,-0.847863,0.008577\C,0,-2.720459,-0.290293,0.09562\C,0,-2.690889
,1.010339,0.335917\C,0,-1.253119,1.447225,0.477697\N,0,-0.495491,0.227
348,0.241922\O,0,-1.012574,-1.991976,-0.235398\Br,0,-4.216729,-1.41235
2,-0.128912\H,0,-3.508227,1.700708,0.450422\C,0,-0.851061,2.545567,-0.
527762\O,0,-0.949281,1.897485,1.794675\H,0,-1.395362,2.741069,1.942119
\O,0,-1.661629,3.348941,-0.96332\N,0,0.458398,2.518891,-0.833717\H,0,0
.805471,3.270281,-1.410373\C,0,1.428964,1.685882,-0.124805\H,0,1.69455
4,2.157456,0.825972\H,0,2.31941,1.64017,-0.743953\C,0,0.910474,0.28315
6,0.104167\C,0,1.677877,-0.821706,0.172635\H,0,1.163768,-1.760207,0.31
1031\C,0,3.104494,-0.965018,0.061241\C,0,3.822929,-2.120438,-0.139086\
N,0,4.087121,0.033709,0.124962\C,0,5.296481,-0.575942,-0.018885\N,0,5.
175825,-1.877184,-0.200636\H,0,3.422707,-3.113037,-0.263166\N,0,6.4876
85,0.10834,0.100661\H,0,7.268346,-0.433158,-0.239551\H,0,6.487711,1.03
7793,-0.294005\H,0,3.965419,0.972466,0.461519\Version=EM64L-G09RevA.0
2\State=1-A\HF=-3499.0638639\RMSD=8.809e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\
\@

```



### 37-IVa

```

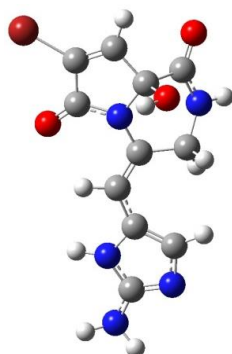
1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
5-May-2014\0\#\# td=(singlets,nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(
solvent=acetonitrile) geom=connectivity\Oxo2bMeCN_ECD\0,1\C,0,-1.221
252,-0.842595,0.022977\C,0,-2.666838,-0.449913,0.101647\C,0,-2.793244,
0.847116,0.334542\C,0,-1.423029,1.461457,0.474117\N,0,-0.51902,0.32393
7,0.256756\O,0,-0.770412,-1.943598,-0.210631\Br,0,-4.018221,-1.741778,
-0.12787\H,0,-3.686197,1.437368,0.442272\C,0,-1.146618,2.561298,-0.574
881\O,0,-1.212014,2.089145,1.72124\H,0,-1.407504,1.4556,2.423765\O,0,-
2.043621,3.209751,-1.088163\N,0,0.163187,2.698021,-0.843633\H,0,0.4227
8,3.433767,-1.482679\C,0,1.223056,1.990869,-0.126925\H,0,1.450008,2.50
6446,0.810541\H,0,2.118024,2.023094,-0.743958\C,0,0.869489,0.546729,0.
136776\C,0,1.774345,-0.440594,0.249491\H,0,1.405596,-1.441177,0.412003
\C,0,3.216809,-0.34879,0.140018\C,0,4.086581,0.709921,0.262246\N,0,3.9

```

```

42609,-1.522129,-0.080617\C,0,5.205048,-1.163101,-0.10536\N,0,5.350937
,0.175899,0.097986\H,0,6.215917,0.689224,0.11005\H,0,3.950891,1.746259
,0.504805\N,0,6.275057,-1.992483,-0.389555\H,0,7.115403,-1.782693,0.13
0164\H,0,6.025715,-2.965134,-0.285525\\Version=EM64L-G09RevA.02\State=
1-A\HF=-3499.0673634\RMSD=4.551e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\\@

```



### 37-IVb

```

1\1\GINC-LINDEL22\SP\RTD-B3LYP-FC\6-311++G(2d,2p)\C11H10Br1N5O3\ALEX\1
7-Aug-2014\0\#\# td=(nstates=10) rb3lyp/6-311++g(2d,2p) scrf=(solvent=a
cetonitrile) geom=connectivity\\Oxo2b_Tauto_MeCNECD_6311\\0,1\C,0,-1.2
18418,-0.840444,0.030357\C,0,-2.664512,-0.450662,0.100565\C,0,-2.79464
,0.847973,0.323566\C,0,-1.426518,1.466247,0.466829\N,0,-0.519297,0.328
921,0.257314\O,0,-0.761689,-1.941885,-0.192571\Br,0,-4.011989,-1.74704
2,-0.125235\H,0,-3.689366,1.436855,0.423724\C,0,-1.145391,2.563644,-0.
583769\O,0,-1.222595,2.097327,1.712994\H,0,-1.423657,1.466826,2.416706
\O,0,-2.040567,3.20679,-1.106508\N,0,0.166404,2.704944,-0.84055\H,0,0.
430054,3.439593,-1.479173\C,0,1.221175,1.998742,-0.114873\H,0,1.435203
,2.510501,0.827539\H,0,2.12447,2.036157,-0.719506\C,0,0.866602,0.55368
9,0.136286\C,0,1.774465,-0.435031,0.240791\H,0,1.397822,-1.434144,0.40
1385\C,0,3.207767,-0.312245,0.142933\C,0,4.128009,0.701606,0.303129\N,
0,3.998035,-1.439847,-0.105842\C,0,5.297426,-1.049681,-0.096912\N,0,5.
417599,0.240892,0.155836\H,0,3.94077,1.726874,0.56903\N,0,6.338987,-1.
903433,-0.401409\H,0,7.229663,-1.516288,-0.126407\H,0,6.231346,-2.8450
69,-0.052354\H,0,3.654229,-2.356069,-0.339884\\Version=EM64L-G09RevA.0
2\State=1-A\HF=-3499.0679472\RMSD=3.886e-09\PG=C01 [X(C11H10Br1N5O3)]\
\@

```

## VII. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent(e)
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CD	Cirkulardichroismus
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CFP	cell free preparation
COSY	correlated spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEPC	Diethylphosphorylcyanid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMAS	<i>N,N</i> -Dimethylaminosulfonyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECD	Elektronischer Circular dichroismus
EI	electron impact ionization
EMA	European Medicines Agency
ESI	Elektrospray-Ionisierung
Et	Ethyl
FDA	Food and Drug Administration
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriimid
HPLC	high-performance liquid chromatography
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
HV	Hochvakuum

HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarotspektroskopie
LC <sub>50</sub>	mittlere letale Konzentration
LD <sub>50</sub>	mittlere letale Dosis
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MM2	Molecular Mechanics Version 2
Ms	Mesyl (Methansulfonyl)
MS	Massenspektrometrie
MSA	Methansulfonsäure
MW	Mikrowelle(n)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterozyklische Carbene
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Singulett-Sauerstoff
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
Pr	Propyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>rac</i>	racemisch
<i>R</i> <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
ROESY	rotating-frame nuclear Overhauser effect correlation spectroscopy
RP	reversed phase (Umkehrphase)
RT	Raumtemperatur
Schmp.	Schmelzpunkt
SET	single electron transfer (Einelektronentransfer)
sp.	Spezies
TBAB	Tertabutylammoniumbromid
TBAF	Tertabutylammoniumfluorid



---

TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TDDFT	time-dependent density functional theory
TEDA	Triethylendiamin
Tf	Triflyl (Trifluormethansulfonyl)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Trityl	Triphenylmethyl
Ts	Tosyl ( <i>p</i> -Toluolsulfonyl)
UV/Vis	Spektroskopie im Ultraviolett-/sichtbaren Bereich